FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1933 N° 39

Thèse présentée pour le Doctorat en Médecine

par

ARON EMILE

Interne des Hôpitaux de Strasbourg
Lauréat de la Faculté de Médecine

né le 2 novembre 1907 au Boulay (Indre-et-Loire)

Recherches sur l'ulcère expérimental et sur le rôle des acides aminés dans son évolution

Application au traitement des ulcères gastro-duodénaux

Président: M. MERKLEN, Professeur

1933
Les Editions Universitaires de Strasbourg
1a, Place de l'Université * Quai du Maire Dietrich 1
STRASBOURG
R. C. Strasbourg 3677

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1933 N° 29

Thèse présentée pour le Doctorat en Médecine

par

ARON EMILE

Interne des Hôpitaux de Strasbourg
Lauréat de la Faculté de Médecine

né le 2 novembre 1907 au Boulay (Indre-et-Loire)

Recherches sur l'ulcère expérimental et sur le rôle des acides aminés dans son évolution

Application au traitement des ulcères gastro-duodénaux

Président: M. MERKLEN, Professeur

1933
Les Editions Universitaires de Strasbourg
1a, Place de l'Université * Quai du Maire Dietrich 1
STRASBOURG
R. C. Strasbourg 3677

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM.	MERKLEN ✲ ⚜ I.
Assesseur		NICLOUX ✲ ⚜ I.

Professeurs

Embryologie	MM.	ANCEL ✲ ⚜ I.
Anatomie		FORSTER ✲ ⚜ I.
Histologie		BOUIN O. ✲ ⚜ I.
Physiologie		SCHAEFFER ⚜ I.
Physique biologique		VLES ✲ ⚜ I.
Chimie biologique		NICLOUX ✲ ⚜ I.
Anatomie pathologique		MASSON ✲ ⚜ I.
Pharmacologie, Médecine expérimentale		SCHWARTZ ⚜ I.
Hygiène, Bactériologie		BORREL C. ✲ ⚜ I.
Médecine légale		CHAVIGNY C. ✲ ⚜ I.
Clinique médicale		MERKLEN ✲ ⚜ I. AMBARD ✲ ⚜ I.
Clinique chirurgicale		SORREL ✲ ⚜ I. STOLZ ✲ ⚜ I.
Clinique ophtalmologique		WEILL ⚜ I.
Clinique dermatologique		PAUTRIER O. ✲ ⚜ I.
Clinique psychiatrique		PFERSDORFF ✲ ⚜ I.
Clinique neurologique		BARRE ✲ ⚜ I.
Clinique gynécologique et accouchements		REEB ⚜ I.
Clinique infantile		ROHMER ✲ ⚜ I.
Clinique oto-rhino-laryngologique		CANUYT ✲ ⚜ I.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie		BLUM (Paul) O. ✲ ⚜ I.

Professeurs sans chaire :

MM. ARON Max ⚜ I.
BELLOCQ ⚜ I.
GERY ⚜ I.
MM. FONTES ⚜ A.

Chargés de cours et Agrégés :

MM. BENOIT ⚜ A.
GELMA ⚜ I.
GUNSETT ✲ ⚜ A.
HANNS ✲ ⚜ A.
HUMBERT ✲ ⚜ A.
KAYSER
KELLER ⚜ I.
KREIS ⚜ A.
LARROUSSE ⚜ A.
REISS
SIMON ✲ ⚜ A.
SIMONIN ✲ ⚜ A.
VAUCHER ✲ ⚜ A.
WEISS A.

Chargés d'un cours complémentaire :

MM. MEYER M. ⚜ A., ROEDERER

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Serment d'Hippocrate.

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

PUBLICATIONS ANTÉRIEURES.

Essais de greffes testiculaires chez les Mammifères: *Soc. de Biologie, Strasbourg,* 13 décembre 1929. Tome C II, p.1064.

Influence de l'ischémie sur l'évolution des éléments du testicule des Mammifères. Transformation des cellules de Sertoli en cellules de type interstitiel. *Soc. de Biologie, Strasbourg,* 13 décembre 1929. Tome C II, p. 1062.

La greffe testiculaire chez les Mammifères. *Science Médicale Pratique.* 15 février 1930, N° 4.

Recherches expérimentales sur le déterminisme des caractères sexuels mâles chez les Mammifères. Action de l'ischémie sur les éléments du testicule. *Archives de Biologie.* Tome XLI, fasc. IV, Liège, 1931. (Prix de l'Amicale de Médecine, 1932).

La lipidémie dans les néphrites (avec Pr. MERKLEN). *Revue de Médecine,* N° 8, 1929.

Amylose pure avec troubles lipidémiques et protéidémiques (avec Pr. MERKLEN), *Bulletins et Mémoires de la Soc. Méd. des Hôpitaux,* 22 juillet 1929, p. 1106.

Les Cardio-Rénaux. Etude clinique (avec Pr. MERKLEN). *La Pratique Médicale illustrée.* G. Doin édit. 1931.

Cancer pulmonaire avec oblitération de la bronche gauche primaire. *Gazette Médicale de France.* 1er mars 1930, N° 5.

Mort subite chez les éthyliques avec pancréatite hemorragique (avec A. JACOB). *Bulletins et Mémoires de la Soc. Méd. des Hôpitaux,* 11 juillet 1930, p. 1321.

La mort subite par pancréatite hémorragique chez les alcooliques (avec A. JACOB). *Science Médicale Pratique,* Février 1931.

Sur un cas d'hémorragie méningée (avec P. BICARD). *Soc. de Médecine du Bas-Rhin.* 15 février 1930.

L'anachlorhydrie (avec Pr. MERKLEN). *Soc. Belge de Gastro-Entérologie,* 24 février 1933.

Maladie de Dercum. Etude anatomique et biologique (avec Pr. MERKLEN, L. ISRAEL et A. JACOB). *Bulletins et Mémoires. Soc. Méd. des Hôp.,* 26 mai 1933, p. 710.

Hyperthyroïdie avec hyperfonctionnement de l'hypophyse antérieure, (avec Pr. MERKLEN). *Bulletins et Mémoires Soc. Méd. des Hôp.* Séance du 23 juin 1933.

Difficultés de diagnostic de la Mélitococcie. A propos de deux nouveaux cas (avec M. UHLHORN). *Soc. de Médecine du Bas-Rhin,* 24 juin 1933.

Traitement des anémies par les acides aminés (tryptophane et histidine). Valeur thérapeutique. *Soc. Médecine du Bas-Rhin,* 24 juin 1933.

Heureux effets de l'ingestion d'acide chlorhydrique dans un cas d'anémie de BIERMER (avec P. MERKLEN). *Soc. Franc. d'Hématologie.* Juillet 1933.

Les troubles de la nutrition consécutifs à la dérivation duodénale dans l'iléon terminal (avec A. G. WEISS). *Soc. de Biologie, Strasbourg,* 7 avril 1933.

Effets de l'injection d'acides aminés (tryptophane et histidine) dans l'ulcère expérimental par dérivation duodénale (avec A. G. WEISS). *Soc. de Biologie, Strasbourg,* 7 avril 1933.

Traitement des ulcères gastro-duodénaux chez l'homme par les injections d'acides aminés (tryptophane, histidine) (avec A. G. WEISS). *Soc. de Biologie, Strasbourg,* 7 avril 1933.

Orientation nouvelle du problème de l'ulcère expérimental. Le rôle de certains acides aminés dans la pathogénie de l'ulcère et dans sa thérapeutique, (avec A. G. WEISS). *Bull. et Mém. de la Soc. Nat. de Chirurgie,* 10 juin 1933, N° 20, Tome LIX, p. 898.

Influence des injections d'acides aminés (tryptophane, histidine, lysine) sur la cicatrisation de plaies artificielles de la muqueuse gastrique (avec A. G. WEISS et P. HOLTZMANN). *Soc. de Biologie, Strasbourg,* 9 juin 1933.

Rôle respectif de la suppression des sécrétions pancréatique et biliaire et de la résection duodénale dans la production des ulcères expérimentaux (avec R. BAUER). *Soc. de Biologie, Strasbourg,* 9 juin 1933.

Anémie expérimentale chez le Chien. Influence restective de la gastrectomie totale et des dérivations pancréatique, biliaire et duodénale (avec R. BAUER). *Soc. de Biologie, Strasbourg,* 9 juin 1933.

La carence en acides aminés non synthétisables dans la pathogénie de l'ulcère expérimental. Application au traitement de l'ulcère humain, (avec A. G. WEISS). *Soc. Belge de Gastro-Entérologie,* 26 Juin 1933.

A MES PARENTS.

A MES AMIS.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR Pr. MERKLEN

Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg.

En souvenir de mes années d'Internat passées dans son service.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BOUIN,

qui m'a accueilli avec bienveillance dans son laboratoire et m'a encouragé à la recherche scientifique. Qu'il trouve ici l'expression de ma respectueuse admiration et de mon affectueux attachement.

A MON ONCLE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAX ARON,

qui a été pendant toutes mes études un guide précieux et un exemple incomparable. Témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. FONTES,

qui n'a jamais cessé de m'aider de ses conseils éclairés. Qu'il soit assuré de ma gratitude et de ma déférente amitié.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. G. WEISS,

avec la précieuse collaboration de qui j'ai pu entreprendre la plupart des expériences relatées dans ce travail. En témoignage de cordiale sympathie.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GUILLAUME - LOUIS

Directeur de l'Ecole de Plein Exercice de Médecine et de Pharmacie de Tours.

Hommage de mon respectueux attachement.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE.

INTRODUCTION.

Les mystères qui enveloppent l'étiologie, la pathogénie et l'évolution de l'ulcère gastro-duodénal ont, de tout temps, retenu l'attention du médecin et incité l'expérimentateur à la recherche. Du point de vue clinique, son évolution par poussées, sa tendance à la cicatrisation spontanée ou son passage à la chronicité sont autant d'inconnues qui légitiment la curiosité comme l'investigation. Un nombre considérable d'expériences ont tenté d'éclairer la pathogénie de la maladie, qui reste encore aujourd'hui obscure. Sans base solide ou définitive, de multiples thérapeutiques, aux prétentions variées, se disputent des succès sans lendemain. Profitant de ces incertitudes, la chirurgie de l'ulcère, malgré ses défaillances, veut garder tous ses droits ou étendre son vaste domaine.

Les recherches d'après guerre ,reprises sur des bases nouvelles, ont donné à la question de l'ulcère expérimental une actualité nouvelle. On note parallèlement en clinique, une augmentation de la fréquence des ulcères gastro-duodénaux qui semble, selon les pays ou les circonstances, liée à des conditions alimentaires précaires ou à des régimes nutritifs dévitalisés.

Cet important chapitre de la gastro-entérologie nous a attiré depuis le début de nos études médicales. Nous avons surtout voulu relater, dans ce travail, les recherches expérimentales que nous avons entreprises à notre tour sur ce sujet. L'avenir seul permettra de juger, avec le recul nécessaire, les résultats thérapeutiques intéressants que nous avons obtenus. En nous gardant d'émettre de périlleuses affirmations, nous nous sommes efforcé, au cours de cet exposé, de ne donner à des faits indiscutables d'autres explications que des hypothèses de travail. Elles formeront, si nous en avons la possibilité, l'œuvre de demain.

Avant d'aller plus avant, nous tenons à remercier ici ceux qui nous ont apporté dans ces recherches une aide précieuse et indispensable : M. le Professeur agrégé A. G. Weiss et le Docteur René Bauer, qui ont mis amicalement leur talent chirurgical et leur science à notre disposition.

Nous avons également l'agréable devoir de remercier la Maison Hoffman-la-Roche, qui, avec son obligeance coutumière, nous a fourni en abondance les produits purs dont nous avions besoin.

Nous avons divisé ce travail en trois parties, d'inégale importance. Dans la première partie, nous passons en revue les différentes méthodes employées pour obtenir des ulcères expérimentaux, de manière à situer nos recherches par rapport à celles qui les ont précédées.

Dans une deuxième partie, nous exposons en détail nos travaux personnels. Les deux premiers chapitres reflèteront les étapes successives que nous avons dû franchir pour réfuter expérimentalement certaines interprétations et aboutir à cette conclusion que, dans l'apparition de l'ulcère peptique obtenu chez le chien au moyen de la dérivation des sucs duodénaux dans l'iléon, une carence en acides aminés peut jouer un rôle prédominant. Nous verrons dans le chapitre suivant, que parmi ces substances indispensables, l'histidine se montre susceptible d'empêcher l'apparition de l'ulcère. Le chapitre IV est consacré à l'exposé des résultats thérapeutiques prometteurs, que l'injection de cet acide aminé a donnés chez des malades ulcéreux.

Nous consacrons enfin la dernière partie de ce mémoire à l'interprétation prudente de ces données et à la discussion des problèmes et des hypothèses qu'elles permettent de soulever.

PREMIÈRE PARTIE.

LES ULCÈRES EXPÉRIMENTAUX.

Ulcères trophiques. — Ulcères peptiques.

Les innombrables procédés imaginés par les expérimentateurs pour tenter de reproduire chez les animaux les lésions ulcéreuses chroniques qu'on observe en pathologie humaine sont dignes de composer un des chapitres les plus vastes et les plus instructifs de la médecine expérimentale. De ses premières étapes aux acquisitions nouvelles, il se dégage de l'histoire des ulcères expérimentaux des notions générales que l'on retrouve d'ailleurs à la source de toute investigation biologique. On est spécialement frappé par les difficultés devant lesquelles se sont trouvés les hommes de laboratoire lorsqu'ils ont voulu transposer sur le terrain expérimental une affection d'apparence anatomique aussi simple que l'ulcère rond de Cruveilhier. Au cours de ces longs efforts, dont la plupart furent vains, on assiste à l'échec des méthodes les plus logiques ou les moins compliquées et au succès relatif d'interventions plus complexes. Il a fallu, dans le cas particulier, en venir à créer de graves perturbations dans le mécanisme normal de la digestion par la dérivation des sucs duodénaux dans l'iléon pour obtenir des ulcères qui s'apparentent aux ulcères humains. Des désordres physiologiques aussi considérables nous ont conduit à entrevoir le problème sous un jour nouveau. Et la complexité même des expé-

riences nous a aidé à déchiffrer un peu quelques-uns des nombreux éléments de cette mosaïque mystérieuse, pour reprendre une expression de Maurice NICOLLE, qu'est la question de l'ulcère.

Le fait fondamental, à la source de ces recherches, réside en l'immunité naturelle de la muqueuse gastrique contre l'auto-digestion. Alors que le suc gastrique à la propriété de digérer les tissus vivants, sa muqueuse résiste à l'action chimique de ses propres sécrétions. Toutes les hypothèses ont été soulevées pour expliquer cette résistance de la muqueuse gastrique à l'action combinée du suc acide et de la pepsine protéolytique. La pathogénie de l'ulcère fut ainsi tour à tour rattachée aux variations et aux défaillances des facteurs qui peuvent conditionner ou influencer cette immunité. Claude BERNARD, SCHIFF et HARLEY invoquèrent tout d'abord le rôle protecteur du mucus gastrique. Cette suggestion, longtemps oubliée, vient d'être remise à l'ordre du jour par FOGELSON, LERICHE dans son rapport au Congrès de Chirurgie de 1931, KIM et IVY, MONCEAUX, etc.... A la lumière de recherches expérimentales, ces auteurs sont amenés à faire jouer aux altérations du mucus un rôle primordial dans la genèse de l'ulcère. Nous aurons l'occasion de revenir sur ce point au cours de ce travail.

Dans un domaine plus hypothétique, PAVY allègue que le suc gastrique acide peut être neutralisé par l'alcalinité du sang. Ainsi des modifications de la crase sanguine provoquant l'acidose seraient à la base de la formation des ulcères. Pour d'autres auteurs, dont SCHNAUFEUFF, PUGLIESE et COGGI, le sérum serait doué d'une action inhibitrice vis-à-vis de la pepsine. Et dans ce même ordre d'idée, on a été amené à envisager, avec FRENZEL, l'existence d'antiferments endocellulaires ou sécrétés par les cellules gastriques qui neutraliseraient l'action de la pepsine. WEINLAND isola même une antipepsine active des extraits de vers intestinaux (ascaris et tænias).

Une autre théorie attribue l'immunité naturelle de la muqueuse gastrique à une structure biochimique spéciale de ses cellules. Des variations de positions dans certains groupes de la molécule albuminoïde, une différence de pouvoir optique leur conféreraient,

pour FERMI, cette précieuse propriété. P. L. MARIE résume dans sa thèse d'intéressantes recherches qui le rapprochent de la théorie de FERMI.

Toutes les expériences imaginées pour reproduire l'ulcère s'inspirent de ces notions. Le problème revient à favoriser l'attaque de la muqueuse par le chyme gastrique, en diminuant la vitalité de la paroi et en augmentant le pouvoir corrosif de la sécrétion. On peut facilement arriver à ce but en créant des perturbations vasculaires et des lésions nerveuses, au moyen d'infections et d'intoxications locales ou générales, en modifiant le chimisme gastro-intestinal, en réalisant des désordres généraux par l'ablation des glandes endocrines, etc..

Nous ne nous attarderons pas à passer en revue ces différentes méthodes. Dans son rapport au Congrès de Chirurgie de 1931 sur la «Pathogénie de l'ulcère peptique postopératoire», R. LERICHE en a fait un résumé magistral et une critique lumineuse. On en trouvera l'étude complète et consciencieuse dans 2 thèses faites à Strasbourg, celles de nos amis GURRIARAN et KUNLIN, et un excellent exposé dans la thèse de LOEWY. La plupart de ces expériences restent fort peu démonstratives et sont justiciables de la même critique. Qu'il s'agisse d'oblitérations vasculaires ou de troubles nerveux, les lésions obtenues ne ressemblent en rien à l'ulcère chronique décrit par CRUVEILHIER. Il s'agit le plus souvent d'ulcérations superficielles qui se bornent à la muqueuse. Elles sont identiques à ces petites lésions superficielles de la muqueuse gastrique que l'on découvre si fréquemment aux autopsies, et l'on sait que les érosions ponctuées de BRINTON ou l'exulcération simplex de DIEULAFOY n'ont aucun rapport avec l'ulcère. Qui plus est, ces érosions sont spontanément cicatrisables.

Mais il est indéniable que, par des procédés variés qui atteignent directement ou indirectement la trophicité de la paroi gastrique, on a obtenu des ulcères comparables anatomiquement à ceux de l'homme et identiques à ceux qu'on obtient aujourd'hui en troublant le cours des sécrétions digestives. L'interprétation de tels résultats peut déconcerter et ce chapitre de l'histoire des ulcères

expérimentaux reste touffu et contradictoire. Le fait est qu'on semble avoir réalisé des ulcères de multiples manières. Le pourcentage de ces expériences n'est cependant pas régulier et l'inconstance des succès enlève encore quelque intérêt à ces essais. A dessein, nous les groupons dans ce travail à titre *d'ulcères trophiques*.

Mann et Williamson ont repris en 1919 l'expérimentation sur des bases nouvelles. En perturbant profondément le chimisme gastro-intestinal, ils ont provoqué l'apparition d'ulcères qui semblent en tout point semblables à ceux qu'on observe en pathologie humaine. La question a repris, grâce à eux, un nouvel et fructueux essor. Il s'agit là d'attaque de la paroi déficiente de l'estomac, du duodénum ou du jéjunum par le suc digestif. Nous décrirons les ulcères ainsi obtenus en tant qu'*ulcères peptiques*.

Cette classification des ulcères expérimentaux en *ulcères trophiques* et *ulcères peptiques* peut être taxée d'arbitraire et risque d'apparaître comme un défi aux définitions classiques. Elle correspond cependant à notre conception de ces ulcères. Les uns dérivent de techniques opératoires qui attentent directement ou indirectement à la vascularisation ou à l'innervation de l'estomac et sont susceptibles de troubler ainsi la *trophicité* d'un territoire muqueux (ligatures artérielles, embolies microbiennes, section d'un nerf secréteur, etc..). Ce sont des ulcères trophiques.

Les autres ulcères apparaissent après des interventions qui n'intéressent aucunement le système angio-neurotique de l'organe. Pour une raison de contact ou pour toute autre influence mal définie, la muqueuse perd son immunité naturelle et se ronge en présence du suc gastrique acido-peptique. Ce sont, à notre avis, des ulcères peptiques. On convient, certes, d'appeler ulcère peptique la lésion post-opératoire qui survient après gastro-entérostomie sur le versant jéjunal de l'anastomose. Mais cette appellation ne peut-elle s'étendre à tout ulcère? Le mécanisme de l'ulcère peptique ne nous semble pas si éloigné de celui de l'ulcère gastro-duodénal. Cette opinion est partagée par R. Leriche qui écrit dans son rapport que «la pathogénie de l'ulcère post-opératoire se confond avec

celle de l'ulcère gastro-duodénal». A proprement parler, tout ulcère qui apparaît spontanément est un ulcère peptique. Il serait peut-être opportun, pour ne pas vouer à la pepsine un rôle trop exclusif, de choisir un terme plus général, comme ulcère «digestif», mais le mot prêterait à confusion.

Ainsi désirons-nous opposer deux chapitres inégaux en importance et en intérêt. Le premier résumera brièvement le plus grand nombre d'expériences qui ont abouti de diverses façons à la formation d'ulcères trophiques. L'autre groupera les expériences plus récentes qui permettent d'obtenir, par dérivation des sécrétions digestives, de véritables ulcères peptiques dont l'aspect et l'étude autorisent à un rapprochement avec l'ulcère humain.

I.

LES ULCÈRES TROPHIQUES EXPÉRIMENTAUX.

Toutes les expériences pouvant amener une diminution de vitalité dans un territoire de la paroi gastrique sont susceptibles de créer des ulcérations par nécrose ou digestion par le suc protéolytique. Il est malaisé de les classer. Certains résultats sont contradictoires; d'autres déconcertants. La plupart viennent cependant étayer les diverses théories émises pour la pathogénie de l'ulcère.

1) — *Ulcères expérimentaux obtenus par ischémie.* — En se basant sur la théorie de l'ulcère par lésions vasculaires, de nombreux auteurs ont tenté de le reproduire au moyen de troubles circulatoires. On s'est adressé, pour ce faire, aux ligatures artérielles ou veineuses, aux embolies artérielles par injections diverses, à l'ischémie par anémie expérimentale. Les résultats sont inconstants, varient suivant les techniques, et donnent dans les cas positifs des érosions spontanément cicatrisables. La paroi gastrique paraît d'ailleurs particulièrement résistante à l'ischémie et il faut des ligatures complètes de tous les vaisseaux visibles avant leur division dans la paroi gastrique pour obtenir des zones de nécrose. La ligature des artères de la petite courbure et du pylore, moins rcihes en anastomoses, donne des résultats plus réguliers (YANO). BERLET expliquait ainsi la plus grande fréquence des ulcères dans la région pyloro-duodénale, moins richement vascularisée.

2) — *Ulcères trophiques par action directe.* — Cette technique donne des résultats plus constants. Des injections intra-pariétales ou sous-muqueuses de nitrate d'argent, d'alcool, de formol

engendrent des nécroses profondes avec tendance à l'ulcération chronique à cause de la gravité des lésions. On peut utiliser ces méthodes pour étudier les caractères généraux de la cicatrisation de la muqueuse gastrique. Ivy emploie le nitrate d'argent sous-muqueux à raison de 1 cc^3 à 5 p.100. On peut plus simplement effectuer une excision chirurgicale d'un territoire muqueux. Nous avons utilisé cette technique pour étudier les facteurs qui peuvent influencer cette régénération de la brèche muqueuse. Mais il s'agit toujours d'érosions et non d'ulcères.

3) — *Ulcères trophiques obtenus par voie nerveuse.* — L'hyperchlorhydrie, l'hypersécrétion, les spasmes gastro-intestinaux qui font partie du tableau clinique habituel de l'ulcère ont incité de nombreux auteurs à défendre, avec Bergmann, une théorie nerveuse ou spasmogène de l'ulcère. L'hypervagotonie, ou le déséquilibre vago-sympathique détermineraient successivement de l'hyperchlorhydrie, des spasmes artériels et musculaires, des ulcérations.

Le fait est qu'on peut obtenir des ulcérations, voire des ulcères, en intervenant sur le système nerveux central, sur la moelle épinière, sur le pneumogastrique ou le sympathique. Pour ce qui est du *système nerveux central,* les lésions traumatiques de la zone mésencéphalique provoquent des ulcérations superficielles de la muqueuse gastrique. Mais il ne semble point y avoir d'électivité, et comme le notent Oberling et Kallo, toute lésion touchant les centres nerveux peut aboutir au même résultat. Ces auteurs sont portés à croire qu'il s'agit en l'espèce de troubles angioneurotiques. Le mécanisme de ces lésions s'identifie à celui que nous avons exposé pour les troubles circulatoires. Il s'agit d'ischémie par stase, suivie de digestion de la zone infarcie. Dans une série de constatations cliniques et expérimentales, Cushing met en lumière les relations qui paraissent unir certains ulcères de l'œsophage, de l'estomac ou du duodénum avec des lésions du système nerveux central. Ce sont en général des tumeurs du cerveau intermédiaire ou des lésions expérimentales provoquées par trauma-

tismes au niveau de la région tubérienne. CUSHING est ainsi amené à penser qu'il existe un centre para-sympathique, hypothétique, situé dans cette région du cerveau, dont l'excitation provoquerait des troubles angioneurotiques et conséquemment des ulcères. De MARTEL avait déjà eu l'occasion de relever des accidents gastriques du même ordre après intervention sur l'encéphale. Des recherches méritent d'être poursuivies de ce côté. Il semble jusqu'ici qu'il s'agisse de troubles angioneurotiques par lésions nerveuses. Le retentissement sur la muqueuse gastrique rentre dans l'ordre des ulcérations par voie vasculaire et est passible des critiques déjà formulées. Il s'agit d'ecchymoses, de nécroses, d'érosions, d'ulcérations et rarement d'ulcères vrais. Dans les observations intéressantes des neurologistes et les résultats expérimentaux probants, le fait que ces interventions ne donnent pas 100 % de succès démontre que le facteur nerveux ne suffit pas seul à créer l'ulcère.

Le même mécanisme explique la possibilité d'obtention d'ulcères en lésant *la moelle épinière* à quelque hauteur que ce soit, en sectionnant le pneumogastrique ou en l'excitant, en intervenant sur le système sympathique par ablation ou excitation du plexus cœliaque. Les expériences dans ce domaine sont innombrables. On doit y rattacher les ulcérations par excitation ou inhibition pharmacodynamique des nerfs sécréteurs de l'estomac (adrénaline, strychnine, etc..). Comme le fait justement remarquer KUNLIN, une critique enlève à ces expériences une part de sa valeur : c'est que la plupart ont été effectuées sur des lapins. Or, on sait que cet animal est fréquemment porteur d'ulcères spontanés. Les expériences sur le chien ont une valeur absolue plus grande, car l'ulcère est rarissime chez cette espèce (2 sur 1000 autopsies).

4) — *Ulcères obtenus au moyen d'infections.* — La théorie infectieuse de l'ulcère a suscité de son côté de multiples recherches. L'introduction de germes ou de bactéries, per os ou par voie hématogène, entraîne l'apparition d'ulcérations habituellement superficielles dans des pourcentages variés. Il s'agit de septicémies

avec localisation secondaire dans la paroi gastrique par embolies microbiennes capillaires (ENGELHARD et NECK). De même ordre sont les injections de substances toxiques (cantharide, tartre stibié, venin) qui donnent aussi des ulcérations simples type DIEULAFOY.

La présence de microbes dans les parois de l'ulcère n'est pas un argument de poids à l'appui de la théorie infectieuse. Cependant, l'origine inflammatoire de l'ulcère était récemment encore en faveur auprès des chirurgiens. DUVAL est revenu en 1924 sur le rôle de l'infection dans l'évolution des ulcères et dans la genèse de leurs complications.

5) — *Ulcères consécutifs à des interventions sur les glandes endocrines.* — Il est encore impossible de classer et d'interpréter avec logique les ulcères consécutifs à des désordres endocriniens. Ce point du problème des ulcères expérimentaux mérite d'être éclairé par des recherches plus systématiques. Dans l'état actuel des faits, il semble que tout désordre endocrinien grave soit susceptible d'engendrer des lésions au niveau de la muqueuse digestive. Pour souligner le chaos actuel de cette question signalons l'ablation de la glande thyroïde, l'injection d'extrait thyroïdien, l'ablation des parathyroïdes, la surrénalectomie unilatérale ou bilatérale comme ayant donné des résultats positifs.

6) — *Ulcères obtenus par méthodes mixtes.* — Pour tenter de donner aux ulcérations obtenues par les techniques auxquelles nous venons de faire une brève allusion une allure chronique, on a associé ces différentes méthodes. Il est clair que les résultats sont alors plus constants, que les lésions sont plus graves, et que la cicatrisation apparaît moins rapide. Les combinaisons peuvent dans ce sens varier à l'infini. Aux lésions vasculaires ou nerveuses, on a associé heureusement l'action corrosive de l'hyperacidité pour entraver la guérison spontanée des ulcères aigus. On a fait appel le plus habituellement à l'histamine dont l'action répétée provoque par hypersécrétion et hyperacidité des ulcères chroniques (BURKLE de la CAMP).

En résumé, les lésions gastro-duodénales obtenues par voies vasculaire, nerveuse, traumatique, infectieuse ou toxique ne peuvent être homologuées comme ulcères chroniques. Ce sont, pour la plupart, des ulcérations superficielles, trophiques, spontanément cicatrisables, qui traduisent la nécrose consécutive à ces interventions. Le mérite de cette longue série d'expériences est de venir à l'appui de toutes les théories pathogéniques de l'ulcère dont certaines semblent avoir quelque bien fondé.

II.

ULCÈRES PEPTIQUES EXPÉRIMENTAUX.

Les critiques que nous avons formulées au sujet des méthodes expérimentales sommairement relatées dans le chapitre précédent n'avaient point échappé à leurs auteurs. Le retentissement des expériences de MANN et WILLIAMSON a donné à la question des ulcères digestifs une nouvelle et intéressante orientation. A leur suite, un grand nombre d'expérimentateurs ont repris leur technique avec succès et ont tenté d'en élucider les résultats. On a pu croire alors que la pathogénie de l'ulcère allait enfin être éclaircie. En détournant de leur voie naturelle les sécrétions qui se déversent dans le duodénum, on obtient en effet des ulcères qui ont l'intérêt majeur d'être chroniques et de reproduire cliniquement et anatomiquement l'aspect de l'ulcus rodens observé en pathologie humaine. Mais l'accord ne s'est pas fait quant à l'interprétation de faits expérimentaux aussi satisfaisants. La complexité même des désordres digestifs créés par ces interventions semble avoir quelque peu découragé ou désabusé ceux qui avaient entrepris de les éclairer. Reprenant ces expériences, nous avons été conduit à en envisager la pathogénie sous un jour différent. Nous nous contenterons, au long de ce chapitre, de passer une revue détaillée de ces ulcères par dérivation des sucs digestifs qui sont à la base de nos recherches.

On retrouve d'ailleurs dans la littérature de nombreuses tentatives, antérieures à celles de l'école de MANN, qui s'inspirent du même principe général. Nous avons déjà fait allusion à des ulcères obtenus par méthode mixte, en associant, par exemple, comme le fit LITTHAUER, les plaies expérimentales et l'ingestion d'acide chlorhydrique. Les injections répétées d'histamine, entre les

mains d'auteurs tels que BUCHNER, SIEBERT et MALLOY, etc.... ont provoqué des ulcères chez le rat, le lapin et le chien. Il s'agit vraisemblablement d'ulcères peptiques dûs à la digestion de la muqueuse par un suc hyperacide. Nous aurons en outre à revenir sur des expériences déjà anciennes, proches parentes de celles de MANN. Tels sont les exclusions du pylore, les petits estomacs isolés de PAWLOW, les études sur les gastro-entérostomies, etc....

Les recherches de STUBER (1914), qui voulut démontrer que l'ulcère était causé par la digestion de la muqueuse gastrique par la trypsine du suc pancréatique sont du même ordre. STUBER fit à 5 chiens des pyloroplasties pour favoriser le reflux du suc duodénal dans l'estomac. Il leur administra en plus du bicarbonate de soude et les soumit à une alimentation lacto-végétarienne dans l'espoir de diminuer l'acidité gastrique. Au bout de trois mois, les chiens étaient porteurs d'ulcérations et d'ulcères typiques au niveau de l'antre pylorique et de la petite courbure. Adjoignant à ce procédé la ligature des canaux pancréatiques, l'auteur ne constata plus d'ulcères. Mêmes résultats négatifs en ajoutant de l'acide chlorhydrique per os. Comme STUBER l'interpréta, il peut s'agir en l'espèce d'ulcus «tryptiques» par action digestive de la trypsine. Cette diastase ne pourra agir qu'en un milieu alcalin ou faiblement acide que ces expériences ont pu réaliser dans l'estomac.

La phase active de l'histoire des ulcères peptiques expérimentaux par dérivation duodénale est inaugurée par les expériences de BRUCE MORTON, dans le laboratoire de MANN. Toutes les recherches sont effectuées sur le chien. Nous avons déjà insisté sur la valeur des ulcères obtenus chez cet animal. En effet, l'affection est chez lui normalement inconnue. Sa sécrétion gastrique est pourtant fortement acide (3 à 4 pour 1000) et sa muqueuse est soumise à des traumatismes constants par les os qu'il avale et les aliments mastiqués imparfaitement. La paroi gastrique du chien est donc particulièrement résistante et son immunité vis-à-vis du suc gastrique est à toute épreuve. On comprend dès lors tout l'intérêt qui s'attache au développement chez lui d'ulcères typiques, évoluant vers la perforation. La perturbation du cours normal de la digestion

semble ainsi favoriser l'apparition d'un important facteur ulcérogène.

1) — *Ulcères expérimentaux par dérivation duodéno-pancréatico-biliaire.* — La première exclusion du duodénum, avec abouchement des canaux biliaires et pancréatiques à la paroi abdominale, fût effectuée par BICKEL dès 1909. Le chien, opéré en 2 temps, mourut 4 semaines et demie après l'opération avec 5 ulcères sur le jéjunum, dont l'un perfora et entraîna la mort par péritonite.

En 1911, EXALTO réalise une dérivation complète des sucs duodénaux, pancréatique et biliaire, par isolement du duodénum anastomosé avec le colon. Une anastomose gastro-jéjunale rétablit la continuité du tube digestif (fig. 1). EXALTO obtint chez 3 chiens des ulcères situés sur l'anse jépunale anastomosée avec l'estomac. Ces ulcères se perforèrent dans les trois cas.

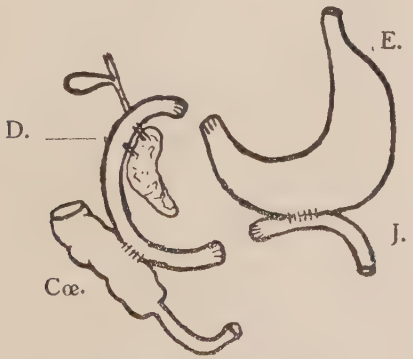


Fig. 1. (Expérience d'Exalto).

Le mérite d'avoir démontré que la dérivation duodéno-pancréatico-biliaire dans l'iléon provoque des ulcères expérimentaux dans 100 % des cas revient à MANN et à ses collaborateurs, KAWAMURA et WILLIAMSON.

L'opération comporte les temps suivants: section du pylore, enfouissement du bout duodénal supérieur, section de l'extrémité inférieure du duodénum qui est abouchée dans la dernière anse iléale. La continuité du tube digestif est rétablie par l'anastomose de la tranche de section gastrique avec l'anse éfférente du duodénum. Cette opération exclut ainsi du travail digestif les sécrétions externes du duodénum, du foie et du pancréas qui sont déversées à environ 30 centimètres de la valvule iléo-coecale.(fig. 2

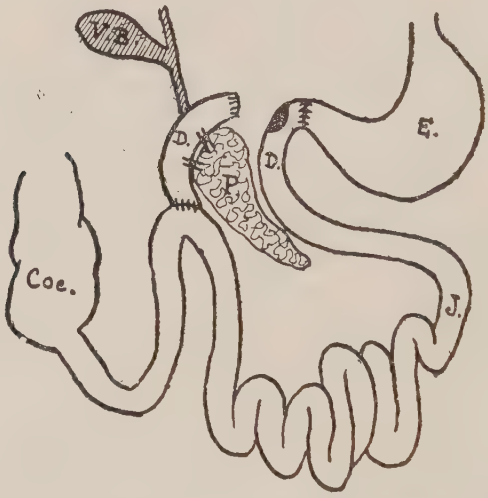


Fig. 2. (Expérience de Mann et Williamson).

Les premières expériences de MANN donnèrent les résultats suivants: sur 16 chiens opérés, 14 présentèrent des ulcères après un ou deux mois, soit 87,5 % des cas. Ces ulcères sont situés sur le versant jéjunal de l'anastomose gastro-jéjunale. Ils évoluent vers la perforation et les caractères macroscopiques et microscopiques sont ceux de l'ulcère humain.

MORTON, en 1927, perfectionnant la technique, obtint 100% d'ulcères avec 20 chiens. Des excisions muqueuses ou des transplantations de muqueuse intestinale se transforment en ulcères

chroniques lorsqu'on y associe la dérivation duodénale. Les succès sont constants pour les lésions effectuées sur la petite courbure.

Weiss et Gurriaran reprennent ces recherches en 1929. Ils confirment les résultats des auteurs américains et les vulgarisent en France. 15 chiens opérés deviennent tous ulcéreux dans des délais variant de 12 jours à 2 mois après l'opération. Le sang apparaît très rapidement dans les selles. L'ulcère est habituellement unique, rarement on observe deux ulcères. L'étude histologique de ces ulcères, faite par Moutier, montre indiscutablement que ces lésions créées expérimentalement sont des ulcères chroniques calleux du type humain. Répétant ces expériences, Paolucci retrouve la même constance de succès avec 10 chiens. De leur côté, R. Leriche et ses collaborateurs R. Fontaine et L. Hermann réalisent la dérivation duodénale dans l'iléon suivant la technique de Mann, dans le coecum, le rectum ou dans la vessie. Ils produisent également dans 100 % des cas des ulcères sur le versant jéjunal de l'anastomose au bout de 3 à 4 semaines. L'ulcère siège rarement sur la muqueuse gastrique. Lorsque l'anastomose est latéro-latérale, il y a souvent plusieurs ulcères et ulcérations. Il ressort également des recherches de l'école strasbourgeoise que l'ulcère se développe sur les zones gastriques habituellement alcalines.

Ces expériences de dérivation totale des sucs duodénaux ont donné de semblables résultats dans les mains d'autres auteurs, dont F. Neumann, P. Demoor et L. Deloyers en Belgique, W. B. Matthews et L. R. Dragstedt aux Etats-Unis, etc....

Nous développerons plus loin les diverses suggestions soumises par les auteurs pour interpréter ces résultats. Pour éclairer la pathogénie de ces ulcères expérimentaux, de nombreuses variantes ont été apportées à cette méthode de dérivation duodénale.

Dérivation antro-duodénale-pancréatico-biliaire. —

La technique est tout proche de la précédente, mais, au lieu de sectionner le pylore, on sépare le pylore et l'antre du fundus. Pareille tentative a été réalisée en 1926 par Winkelbauer et Star-

LINGER. La première anse jéjunale est anastomosée avec le fundus. La partie antro-duodéno-pancréatico-biliaire isolée est réunie au jéjunum par anastomose latéro-latérale (fig. 3). Les ulcères, sur

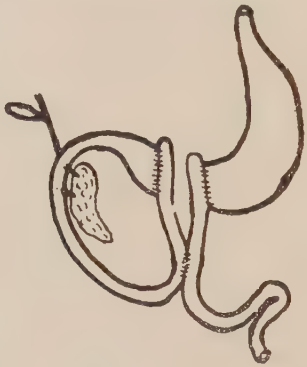


Fig. 3. (Expérience de Winkelbauer et Starlinger).

10 chiens qui survécurent, se développèrent au niveau de l'anastomose jéjuno-fundique, sur le versant jéjunal. Même résultat publié par PECCO chez un chien.

Dérivation du flux duodéno-pancréatico-biliaire dans l'estomac.

Cette modification de la méthode de MANN et WILLIAMSON a pris, comme nous le verrons ,un gros intérêt dans les discussions sur la pathogénie des ulcères expérimentaux. Les sécrétions alcalines de la dérivation duodénale sont rejetées dans l'estomac par abouchement de la branche distale du duodénum isolé. KEPPICH, en 1921, effectue cette anastomose le plus près possible du cardia et obtient des ulcères calleux sur la partie supérieure jéjunale de l'anastomose. MAC CANN, en 1929, adopte la même technique de drainage duodénal dans le fundus. Sur 30 chiens, il constate après 1 à 3 mois, des ulcères calleux sur 26 animaux (86,6 % des cas). WEISS, GRAVES et GURRIARAN reprennent, en 1931, ces expériences, mais implantent la partie distale du duodénum au niveau de l'antre pylorique et non dans le fundus. Aucun ulcère n'apparut

sur 14 chiens opérés dans des délais variant de 3 semaines à 4 mois.

Dérivation duodéno-pancréatico-biliaire par exclusion du pylore.

De nombreuses expériences, réalisant cependant des perturbations moins profondes dans le cours normal des sécrétions digestives, se rapprochent tant par la technique que par leur interprétation des expériences précédentes. Ce sont, entre autres, les petits estomacs isolés, du type PAWLOW, qui sont fréquemment le siège d'ulcères chroniques. Le premier exemple en est d'ailleurs rapporté par PAWLOW lui-même. Semblables observations ont été signalées par les physiologistes lors d'opérations similaires pour étudier la sécrétion gastrique. FREMONT, de Vichy, en 1907, isole complètement l'estomac et le fistulise à la peau après une anastomose œsophago-duodénale. Sur la poche gastrique isolée se développèrent fréquemment des ulcères typiques, étudiés histologiquement par MOUTIER en 1910.

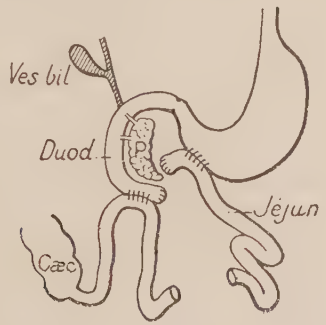


Fig. 4. (d'après Fontaine et Kunlin).

Dérivation duodénale avec intégrité du pylore.

FONTAINE et KUNLIN, sur les conseils de LERICHE, font des dérivations des sucs duodénaux dans l'iléon sans toucher au pylore. Le duodénum est sectionné à quelques centimètres au-dessus de l'angle duodéno-jéjunal. Le segment proximal est anastomosé à la dernière anse iléale, et la première anse jéjunale anastomosée

à l'estomac (fig. 4). L'autopsie révèle chez un chien, au bout d'un mois, un ulcère sur le versant jéjunal de cette anastomose. Dans une autre série d'expériences, toujours sans toucher au pylore, FONTAINE et KUNLIN anastomosent à la face antérieure de l'estomac le bout duodénal, au lieu de la fixer sur la dernière anse iléale. Le duodénum est ainsi mis en «court circuit» et son contenu alcalin est ramené dans l'estomac. Deux chiens opérés succombèrent, porteurs tous deux d'un ulcère jéjunal proche de la bouche gastro-jéjunale.

Dans ce groupe des ulcères expérimentaux par dérivation duodénale, il faudrait, avec AMELINE et JONCKHEERE, ranger les *gastro-entérostomies* qui réalisent une dérivation duodéno-pancréatico-biliaire. Certaines techniques de gastro-entérostomie se rapprochent des méthodes de dérivation duodénale et ont donné des ulcères, que ce soit expérimentalement ou en clinique. L'ulcère peptique est fréquent après gastro-entérostomie avec exclusion du pylore, ou après gastro-entérostomie à longue anse. L'anastomose en Y, aujourd'hui abandonnée, avec exclusion du pylore, était une véritable expérience de production d'ulcères expérimentaux.

Ainsi, la dérivation combinée des sécrétions du duodénum, du foie et du pancréas est une méthode remarquable pour l'obtention d'ulcères expérimentaux. Ces ulcères ont l'aspect typique de l'ulcus calleux humain. Ils siègent, en général, sur le versant intestinal de l'anastomose gastro-jéjunale qui rétablit la continuité du tube digestif, mais on peut en observer aux dépens de la muqueuse gastrique. Les ulcères apparaissent dans 100 % des cas lorsque la dérivation des liquides contenus normalement dans le duodénum est effectuée loin de l'estomac, dans l'iléon, le colon, le rectum, etc.... L'exclusion du pylore n'est pas une condition indispensable de la production de ces ulcères. La dérivation duodénale dans le fundus gastrique donne les mêmes résultats.

Conséquemment à ces expériences, on a cherché à définir le rôle respectif que pouvait jouer les divers éléments de la dérivation duodénale totale dans le processus ulcérogène. On a ainsi réa-

lisé des dérivations isolées du suc duodénal, du suc pancréatique et de la bile.

2) — *Dérivation isolée du suc duodénal.* —

Mann et Kawamura (1919) résèquent le duodénum, abouchent au pylore la première anse jéjunale dans laquelle ils ont dérivé les canaux pancréatiques et biliaires. Sur 10 chiens, deux présentèrent un ulcère, toujours situé sur le versant jéjunal de l'anastomose gastro-jéjunale.

3) — *Dérivation isolée de la sécrétion pancréatique.* —

Jona lie les canaux pancréatiques chez 11 chiens et observe des ulcères au niveau du duodénum, du jéjunum ou de l'estomac. Gallacher envisage le problème sous un autre angle. Il étudie la cicatrisation de plaies muqueuses juxta-pyloriques. Il constate, après ligature du canal pancréatique principal, un grand retard de cicatrisation par rapport aux chiens témoins. Ivy, après ligature des conduits pancréatiques chez 24 chiens, n'obtient qu'une seule fois un ulcère duodénal et d'autres très superficiels. Elmann, cité par Weiss, a observé quelquefois des ulcères chroniques duodénaux chez des chiens avec fistules pancréatiques. Par contre, Hedon et de nombreux physiologistes n'ont jamais observé d'ulcères après des pancréatectomies totales ou subtotales. Avec R. Bauer, nous avons pratiqué des pancréatectomies subtotales chez 3 chiens en ne laissant qu'un bout isolé du petit pancréas de Winslow pour éviter le diabète. Nous n'avons pas observé d'ulcères. Un seul chien mourut au bout de 10 jours d'hémorragies intestinales. A l'autopsie, on trouva une multitude de petits ulcères aigus, superficiels et hémorragiques, dans la région pylorique et près du cardia (40 environ). Le duodénum était manifestement enflammé (duodénite) avec 3 ulcérations superficielles. Weiss et Gurriaran, G. Loewy, ont eu également des résultats négatifs par dérivation du suc pancréatique. On doit cependant considérer deux ordres de faits pour l'étude de l'influence de la dérivation pancréatique sur la formation des ulcères expérimentaux. On n'observe

pas d'ulcères lorsque cette dérivation est interne par ligature des canaux, pancréatectomie ou anastomose pancréatico-urétérale (G. Loewy). Mais, lorsque la dérivation du suc pancréatique s'effectue à l'extérieur au moyen d'une fistule, elle s'accompagne à peu près à coup sûr de la formation d'un ulcère gastrique (R. Elman et A. F. Hartmann, Loewy, Matthews et Dragstedt). Remarque intéressante, on peut éviter l'ulcère si on administre à l'animal de la poudre d'os, du bicarbonate de soude ou du carbonate de chaux. Hedon recommande d'ailleurs pour maintenir longtemps en vie les chiens dépancréatés, de leur donner des sels de chaux ou de la poudre d'os. La déperdition en calcium par fistule pancréatique apparaît ainsi susceptible de jouer un rôle dans le processus ulcéreux.

4) — *Dérivation duodénale et pancréatique dans l'iléon terminal.* —

F. Neumann, P. Demoor et L. Deloyers ont repris la technique de Mann de dérivation duodénale dans l'iléon terminal, mais après section du cholédoque, ils abouchent la vésicule biliaire sous la suture d'anastomose gastro-jéjunale dans le jéjunum. Le jéjunum, baigné par la bile, présente chez les opérés de fortes lésions irritatives avec des ulcérations dans certains cas.

5) — *Dérivation isolée de la bile.* —

De nombreux expérimentateurs ont observé des ulcères duodénaux après section et ligature du cholédoque ou après fistulisation. Pareils faits sont déjà mentionnés par Malkow (thèse de St. Petersbourg, 1897). Citons entre autres, Kleeblatt, Hooper et Whipple, Mann et Bollmann, Morton, Loewy. Les résultats sont plus constants si on dérive la bile. Par cholécysto-pyélostomie et ligature du cholédoque, Kapsinow, Engle et Harvey, Morton, observent 37 % d'ulcères duodénaux. Weiss et Gurriaran, après section du cholédoque ,anastomosent la vésicule biliaire dans l'iléon terminal. Ils trouvent à l'autopsie chez 3 chiens une irritation aiguë de la muqueuse antrale et duodénale (antro-duodénite aiguë). Ils notent également des ulcérations superficielles au niveau de l'antre et du duodénum et une fois un ulcère chronique.

G. Loewy, Leriche, Fontaine et Hermann, obtiennent de leur côté, après section du cholédoque et cholécysto-urétérostomie ou cholédoco-urétérostomie, des lésions de duodénite et plus rarement des ulcères duodénaux typiques. Mêmes résultats avec Pecco après cholécystostomie : 3 ulcères sur 8 chiens.

Leriche rapproche avec raison de ces faits des expériences où on a observé des ulcères après fistules d'Eck ou réduction par ligature d'une de ses branches du débit de la veine porte.

6) — *Dérivations combinées pancréatico-biliaires.* —

Après ligature du cholédoque, cholécysto-iléostomie, et abouchement du canal de Wirsung dans l'iléon, Kehrer sur 15 chiens constate 3 cas avec ulcères typiques. Mann et Williamson transplantent les canaux biliaires et pancréatiques dans l'iléon terminal et trouvent, sur 31 chiens, 10 porteurs d'ulcères.

III.

INTERPRÉTATION DE LA GÉNÈSE DES ULCÈRES PAR LES MÉTHODES DE DÉRIVATION DES SUCS DIGESTIFS.

Les expériences de dérivation du cours normal des sécrétions digestives, dont nous venons d'exposer brièvement les principales, ont été entreprises pour éclairer expérimentalement la *théorie chimique* de l'ulcère.

Pour les partisans de cette théorie, l'hyperacidité jouerait un rôle primordial dans la genèse ulcéreuse, en lui conférant son caractère de chronicité. Ils ont été ainsi enclins à penser que la cause de cette hyperacidité réside en une mauvaise neutralisation du suc acide. Cette hypothèse s'appuie sur les travaux de BOLDYREFF sur le reflux duodénal. Dans un travail publié en 1908, BOLDYREFF décrivit le phénomène de la «*régurgitation duodénale*» par lequel il entre continuellement de la bile dans l'estomac. Les premiers travaux de BOLDYREFF avaient pour but de démontrer que la lipase gastrique n'est pas indépendante et n'est autre que la lipase pancréatique, refluée par ce mécanisme dans l'estomac. Dans d'autres recherches, BOLDYREFF s'attacha à prouver que le taux de l'acidité gastrique était déterminé par un reflux alcalin physiologique venant du duodénum. Les preuves à l'appui de cette théorie restent peu convaincantes. On n'en trouve pas mention dans toute l'œuvre de l'école de PAWLOW sur la sécrétion gastrique et les physiologistes ne la considèrent pas encore aujourd'hui comme une notion définitivement établie.

L'idée que la neutralisation du suc acide et la protection de la muqueuse gastrique étaient assurées par un reflux alcalin a été émise bien avant les publications de BOLDYREFF. Déjà HAMMARSTEN, en 1870, avait constaté que la bile peut s'opposer à la digestion

peptique de l'albumine. Depuis, GLAESSNER, PALPHREY, KATZENSTEIN, JARNO, s'emparèrent de l'idée de BOLDYREFF pour expliquer la genèse ulcéreuse. Pour ces auteurs, la résistance de la paroi gastrique est dûe à une «antipepsine» d'origine biliaire ou duodénale, amenée dans l'estomac par le phénomène physiologique de la régurgitation duodénale. Il n'y avait qu'un pas à faire pour aboutir à cette suggestion que la perturbation du mécanisme de ce reflux peut entraîner des lésions érosives .

Nous ne voulons pas nous engager dans les vives discussions qu'a suscitées cette conception de la pathogénie ulcéreuse. Les expériences de MANN et WILLIAMSON, maintes fois confirmées, semblent à première vue apporter à cette théorie une confirmation éclatante. Les expériences de dérivation duodénale, ainsi que nous l'avons relaté, suppriment totalement le reflux duodénal par la section du pylore et l'enfouissement du bout duodénal supérieur. Elles ont pour résultat constant de donner des ulcères. Et si, comme tous ces auteurs, *on néglige le rôle digestif des sécrétions que ces expériences font déverser dans l'iléon terminal, le colon, la vessie ou l'estomac,* la suppression de ce reflux hypothétique apparaît capable d'être à la source de l'ulcération gastrique ou jéjunale.

A. G. WEISS s'est fait en France le défenseur ardent de cette conception. Il est très probable, écrit-il, à la lumière de ses travaux, que c'est «le mélange de la bile, de suc pancréatique et duodénal qui réalise la protection idéale de la muqueuse contre le suc gastrique; l'absence de ces éléments rend cette protection moins efficace et favorise l'ulcère; la suppression de la bile et du suc pancréatique la rend inévitable». WEISS et GURRIARAN notaient pourtant que la suppression expérimentale du reflux duodénal ne donnait pas, comme on pouvait s'y attendre, une forte hyperacidité gastrique. Chez le même chien, après dérivation duodénale, on retrouvait approximativement après tubages successifs les mêmes chiffres normaux d'acidité gastrique. La même constatation fut faite par MAC CANN. Il n'apparaissait pas ainsi que les ulcères expérimentaux fussent causés par un excès d'acidité non neutralisé, mais par l'absence d'un enduit protecteur alcalin .Ap-

pliquant la même conception pathogénique à la thérapeutique humaine, WEISS reconnait comme cause première de l'ulcère gastro-duodénal le spasme intermittent du pylore «qui empêche le reflux duodénal dans l'estomac, provoque l'hyperacidité et prive la région antrale de son protecteur naturel».

Nous ne discuterons pas ici ces résultats ou ces affirmations. Au cours de nos recherches sur les ulcères expérimentaux, nous avons été amené à nous faire une opinion sur la valeur ulcérogène de la suppression du reflux duodénal. Nous reviendrons abondamment sur ce point dans le chapitre suivant. Contentons-nous de relater ici l'évolution des idées sur la conception des ulcères.

LERICHE combat vivement la manière de voir de WEISS qu'il tient pour insuffisamment démonstrative. L'idée de BOLDYREFF lui semble un «monstre physiologique». Le fait est que la bile ne s'écoule pas dans l'intestin chez l'animal à jeûn et que sa destinée est essentiellement vatérienne et sous-vatérienne au moment du travail digestif. Plus récemment, deux auteurs américains, J. MEYER et H. RUBIN ont recherché si l'action des alcalins pouvait empêcher l'apparition des ulcères peptiques dans les opérations de dérivation duodénale, suivant la technique de MANN et WILLIAMSON. Les chiens auxquels ils ont administré du bicarbonate de soude, du carbonate de chaux etc.. n'ont pas vécu plus longtemps que les chiens témoins et sont morts d'ulcères perforés. D'autre part l'administration d'une grande quantité d'acide chlorhydrique à1 p.100 ne hâte pas la perforation des ulcères. Ainsi, la neutralisation de l'acidité gastrique se montre incapable d'enrayer la formation des ulcères peptiques et une forte acidité n'influence en rien la rapidité de leur évolution.

Les expériences de KEPPICH, MAC CANN, d'AMELINE et JONCKEERE, semblèrent venir clore la discussion en provoquant des ulcères jéjunaux malgré le reflux du suc alcalin dans l'estomac obtenu en abouchant le bout distal du duodénum dans le fundus gastrique. En dérivant expérimentalement dans l'estomac les sécrétions qui se déversent dans le duodénum, on n'empêche pas l'apparition d'ulcères peptiques. (fig. 5).

Fig. 5. (Expérience de Mac Cann).

Weiss se défendit élégamment contre cette lourde objection. Pour lui, lorsque les sucs duodénaux sont ramenés dans le fundus gastrique, c'est-à-dire dans la zone qui sécrète le plus d'acide chlorhydro-peptique, ceux-ci sont neutralisés ,modifiés ou dénatu-

Fig. 6. (d'après Weiss, Graves et Gurriaran).

rés dans l'anse duodénale avant leur écoulement dans la poche gastrique. Ils ont complètement perdu leurs qualités de protection quand ils arrivent au contact de l'antre et du duodénum. Weiss, Graves et Gurriaran prouvèrent le bien-fondé de cette critique

en ramenant le contenu duodénal dans l'antre gastrique et non plus dans le fundus. La dérivation prépylorique des sucs duodénaux fût effectuée sur 14 chiens et ne donna aucun ulcère. (fig .6).

De leur côté, dans le laboratoire du Professeur LERICHE, FONTAINE et KUNLIN obtiennent des ulcères jéjunaux sans toucher au pylore, en réalisant des dérivations unilatérales du duodénum, soit dans la dernière anse iléale ,soit dans l'estomac.

Tel était l'état de la question au moment où nous avons abordé ce problème. Le résultat est indiscutable, mais l'interprétation classique de la plupart des auteurs apparaît moins solide si on l'analyse sans parti-pris. Et dans son rapport au Congrès de Chirurgie, LERICHE concluait ainsi sur une note pessimiste: «Les expériences qui ont provoqué des ulcères par dérivation du cours des liquides contenus normalement dans le duodénum, n'éclairent en rien la pathogénie de l'ulcère gastrique spontané». FONTAINE et KUNLIN, d'autre part, avouent que par «la dérivation duodénale nous pouvons à coup sûr reproduire des ulcères peptiques, mais nous ne savons pas pourquoi nous les obtenons». Le gros reproche que LERICHE, au terme de son étude critique de l'ulcère expérimental, fait à cette expérimentation est de bouleverser les conditions normales à un tel point qu'il devient impossible de discerner parmi les désordres physiologiques complexes ainsi créés le véritable facteur ulcérogène.

Etudiant ce problème, nous nous sommes attaché à analyser ces désordres physiologiques et à en rechercher les conséquences. Ce sont, au premier chef, des troubles grossiers de la nutrition qui carencent gravement l'organisme. Nous avons été assez heureux pour éviter la formation des ulcères expérimentaux, en fournissant aux animaux les matériaux indispensables à la résistance cellulaire contre l'action corrosive de l'acidité.

DEUXIÈME PARTIE.

RECHERCHES PERSONNELLES.

Notre hypothèse de travail est fondée sur la technique de MANN et WILLIAMSON pour la production des ulcères peptiques expérimentaux. Rappelons que l'opération consiste en la dérivation dans l'iléon terminal des sucs digestifs qui se déversent normalement dans le duodénum. L'intérêt de cette méthode est qu'elle donne à coup sûr des ulcères (dans 100% des cas). Ceux-ci siègent sur le versant jéjunal de l'anastomose, plus rarement sur la muqueuse gastrique. Les animaux se cachectisent rapidement, et le sang apparaît dans leurs selles dès la fin de la 1re semaine. Nul doute que parmi les désordres physiologiques complexes que réalise la dérivation duodénale, il est un trouble qui est à la source de la genèse ulcéreuse.

Comme nous l'avons exposé dans le chapitre précédent, la plupart des auteurs attribuent à l'absence du reflux duodénal de BOLDYREFF l'apparition des ulcères. La muqueuse digestive perdrait vis-à-vis de l'acidité gastrique son immunité que lui assurent les sucs alcalins duodénaux sous la forme d'un enduit protecteur. Une première série d'expériences, effectuées chez des malades, nous a incité à penser que le *reflux duodénal n'est pas un phénomène physiologique constant.* Dans une seconde série de recherches, des gastrectomies totales réalisées chez le chien, nous ont donné les mêmes lésions pré-ulcéreuses de jéjunite qu'on observe par la dérivation duodénale et même un ulcère sur le jéjunum. Cette première partie expéri-

mentale apporte des arguments en plus pour orienter les recherches dans un sens différent du reflux duodénal.

Dans une deuxième phase de ce travail, nous nous sommes attaché à mettre en évidence *les troubles de la nutrition consécutifs aux opérations de dérivation duodénale*. Ceux-ci sont profonds et portent inégalement sur les trois classes d'aliments. La suppression fonctionnelle du duodénum semble jouer un rôle primordial dans la genèse ulcéreuse, alors que la suppression de la sécrétion externe du pancréas n'apparaît pas indispensable. Nous sommes ainsi arrivé à cette hypothèse que les opérations de dérivation duodénale provoquaient *une carence en acides aminés indispensables* à la cellule. L'étude histologique confirme cette manière de voir. Ne pouvaient être en cause dans cette carence que les acides aminés dont l'organisme ne peut effectuer la synthèse.

Dans un troisième chapitre, nous exposons les résultats que nous avons obtenus en injectant des solutions de *trytophane* et *d'histidine* aux chiens expérimentés. Ces deux acides aminés empêchent indiscutablement l'apparition des ulcères. Nous avons complété cette étude en cherchant à déceler la part de l'un et l'autre de ces acides aminés, auxquels nous avons adjoint la lysine, dans la résistance cellulaire et dans la cicatrisation des ulcérations.

Dans un quatrième chapitre, nous relatons avec la réserve qui sied aux expériences cliniques, les résultats intéressants que l'application de cette méthode a donnés chez les ulcéreux.

Enfin, dans une troisième partie, nous nous aventurons dans le domaine périlleux mais indispensable des hypothèses pour tenter d'expliquer ces résultats à la lumière de nos recherches. La carence en histidine nous semble jouer un rôle prédominent dans l'apparition des ulcères expérimentaux obtenus chez le chien par dérivation duodénale. L'histidine apparaît capable d'enrayer l'évolution des ulcères gastro-duodénaux. Mais il serait imprudent d'avancer déjà qu'il s'agit dans ce cas d'une thérapeutique pathogénique.

CHAPITRE I.

L'ULCÈRE PAR DÉRIVATION DUODÉNALE N'EST PAS DU A L'ABSENCE DU REFLUX DUODÉNAL DE BOLDYREFF.

Les résultats expérimentaux que nous exposerons dans les chapitres suivants prouvent abondamment que la formation de l'ulcère ne peut être attribuée à la suppression de la régurgitation duodénale, ainsi que l'ont soutenu MANN et WILLIAMSON, puis WEISS et GURRIARAN. Faisant abstraction des nombreux arguments d'ordre physiologique et clinique opposés à cette théorie et qui n'auraient pas leur place dans ce travail, nous avons voulu tout d'abord nous faire une opinion sur la valeur de ce reflux, au point de vue clinique comme au point de vue expérimental. Des analyses du suc gastrique dans des conditions particulières nous ont amené à constater que le reflux duodénal ne semble pas être un phénomène physiologique normal, et de plus, qu'il peut exister chez des malades porteurs d'ulcères. Dans une autre série d'expériences, nous avons obtenu des lésions ulcéreuses sur le jéjunum dans des conditions telles qu'on ne peut invoquer l'absence d'un reflux duodénal.

1) *La régurgitation duodénale de Boldyreff ne semble pas être un phénomène physiologique constant.*

Le reflux duodénal est un fait indiscutable dans certaines conditions. Il suffit de donner à un animal ou à un homme un repas riche en graisses ou en acides pour le provoquer. Telle était

d'ailleurs l'opinion de BOLDYREFF qui admettait que la régurgitation duodénale se produisait avec une extrême facilité mais dans des conditions alimentaires particulières. BABKIN alla plus loin et soutint que ce reflux est indispensable pour une digestion gastrique normale. On peut faire à toutes les expériences tentées pour mettre en évidence le reflux duodénal la même critique. Qu'on utilise un repas graisseux ou très acide, on provoque ce reflux mais on est loin des conditions alimentaires habituelles. Et il est imprudent de conclure qu'un reflexe obtenu par une méthode extra-physiologique est un reflexe normal.

Nous ne voulons pas entrer dans le vif de la discussion de cet intéressant problème. Contentons-nous de relater la technique nouvelle qui nous a permis d'apporter un argument à l'encontre de la théorie improprement attribuée à BOLDYREFF.

Pour nous rapprocher le plus possible des conditions physiologiques normales, nous avons pensé à rechercher dans le suc gastrique les éléments de la bile ou des substances colorantes qui s'éliminent par la bile. Dans la plupart des cas, le suc gastrique est acide à jeun. Dans les faits où nous avons constaté de l'anachlorhydrie, il nous a été impossible de déceler par analyse les éléments de la bile. Il est vrai que les méthodes classiques pour mettre en évidence les sels ou les pigments biliaires sont peu sensibles et exigent une forte proportion de ces éléments.

Chez 12 malades, nous avons injecté le soir par voie intraveineuse 4 grammes de *tétragnosphénolphtaleine* Merck, suivant la technique utilisée pour la cholécystographie. L'intérêt de cette substance est qu'elle s'élimine en totalité par les voies biliaires. Nous avons effectué le lendemain matin chez ces malades des tubages successifs dans des délais variant de 14 à 18 heures, c'est-à-dire au moment où se vidait la vésicule (avec contrôle radiographique). Ces tubages étaient fait avec une petite sonde d'Einhorn dans des conditions variées, à jeun, après lavage d'estomac, après injection d'histamine etc.... Dans 8 cas différents, dont 4 individus normaux, 2 ulcéreux, 2 cholécystites, le liquide gastrique retiré par la sonde ne présentait aucune coloration. Dans 4

cas cependant, nous avons retiré un chyme gastrique franchement coloré en bleu foncé par la tétragnosphénolphtaléine. Il s'agissait de 2 ptoses gastriques et de 2 cholécystites.

Des recherches semblables ont été entreprises en Amérique par SCHAY, KATZ et SCHLOSS pour rechercher le rôle de la régurgitation duodénale dans le contrôle de l'acidité gastrique. Ils ont dosé approximativement la concentration dans l'estomac de la bromsulphaléine introduite par voie intra-veineuse, excrétée dans le duodénum et par suite refluée vers l'estomac. La régurgitation, qu'ils ont constatée dans de nombreux cas, leur semble un processus banal par lequel le duodénum essaie de rejeter vers l'estomac une substance irritante. Il ne leur a pas semblé d'ailleurs que cette régurgitation ait quelque rapport avec le taux de l'acidité gastrique et qu'elle puisse jouer un rôle dans la neutralisation de cette acidité. Ils ont au contraire noté que les régurgitations les plus abondantes correspondaient aux acidités les plus faibles.

Ainsi, par injection intra-veineuse de tetragnosphénolphtaléine, on peut retirer dans quelques cas, 15 à 16 heures après l'injection, un chyme gastrique nettement coloré ; mais la plupart du temps la sécrétion gastrique n'est nullement teintée par la substance colorante contenue dans la bile.

Nous avons eu l'occasion d'observer récemment deux malades dont l'histoire est banale. Il s'agissait d'ulcéreux (ulcères prépyloriques) opérés, il y a quelques années, de gastro-entérostomie. Après une période de guérison apparente avec disparition des signes radiologiques, ils revinrent à l'hôpital avec un syndrome ulcéreux net tant au point de vue clinique qu'au point de vue radiologique. Chez l'un des malades, la radiographie montrait par surcroît un ulcère peptique typique. Les tubages à jeun, après repas d'épreuve, et après histamine, donnaient chez ces deux malades une anachlorhydrie. Mais le liquide retiré était bilieux, avec réactions de Gmelin et de Hay positives. Il s'agissait de fausses anachlorhydries. En effet, nous avons lavé l'estomac avec 100 cc^3 d'eau distillée, et sonde en place, 50 minutes après injection d'histamine, nous avons retiré un liquide clair et franchement

acide, dépouillé des éléments de la bile. L'estomac, dans ces cas dont l'observation est courante, est baigné par la bile, et cependant le protecteur alcalin ne peut empêcher l'évolution de l'ulcère. L'expérience montre que les gastro-entérostomies pratiquées loin du pylore sont moins efficaces et prédisposent à l'ulcère peptique. Nous verrons plus loin que ces faits sont passibles d'une explication très simple.

2) *Lésions pré-ulcéreuses et ulcéreuses sur le jéjunum après gastrectomie totale chez le chien.*

Nous avons relaté plus haut que FONTAINE et KUNLIN ont obtenu des ulcères, sans toucher au pylore, en réalisant des dérivations unilatérales du duodénum dans la dernière anse iléale ou dans l'estomac. Surtout dans ce dernier cas, on est en droit d'admettre que l'absence du reflux duodénal n'entre pas en ligne de compte.

Avec R. BAUER, nous avons pratiqué avec succès chez 4 chiens, une *gastrectomie totale*. L'opération est relativement aisée. On sectionne le duodénum juste au-dessous du pylore et on enfouit la tranche de section duodénale. On enlève ensuite l'es-

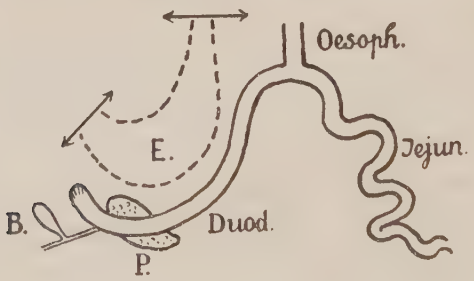


Fig. 7.

tomac jusqu'au contact du cardia. On rétablit la continuité du tube digestif par une anastomose duodéno-cardiaque. Cette anastomose termino-latérale exige pour la suture une bande de muqueuse gastrique au niveau du cardia qui n'est pas supérieure à 1 centimètre. Les dimensions de l'estomac enlevé sont en moyenne de

35 à 45 centimètres pour la grande courbure et de 25 à 30 centimètres pour la petite courbure. Nous nous sommes assurés de l'intégralité de la gastrectomie pendant la vie des animaux par un tubage qui a ramené un liquide franchement alcalin. Nous avons soigneusement contrôlé à l'autopsie qu'il ne restait de muqueuse gastrique que la petite bande de un centimètre au niveau du cardia, indispensable pour l'anastomose. (fig. 7).

Chien N° 1. — *Le 6. 2. 33, gastrectomie totale. Poids 7 kilogs.*—

HB. (1) = 110 %
GR. (2) = 6.510.000

Le 13. 2. 33. — *Suites opératoires excellentes. Bon état général. Le chien a de l'appétit; petits repas fréquents avec soupes, bouillies, etc.. Selles d'aspect normal, pas de diarrhées.*

HB. = 100 %
GR. = 6,720.000

Le 21. 2. 33. — *Léger amaigrissement. Pas de sang dans les selles. Un tubage ramène un liquide franchement alcalin. La lipase pancréatique est titrée par la méthode de Bondi (digestion de l'huile d'olive) = 30 unités.*

Réaction de Pétenkoffer + (sels biliaires).

HB. = 70 %
GR. = 5,840.000

Le 3 mars: *L'animal est fatigué, a maigri considérablement.*

HB. = 60 %
GR. = 5.700.000

Le 4 mars: *Mort (26 jours après l'opération).*

A l'autopsie, péritonite. Ulcère perforé *sur le jéjunum à 40 centimètres de l'angle de Treiz, gros comme une pièce de 50 cen-*

1) Hb. = Hémoglobine.
2) GR. = Globules rouges.

times. Ulcère à l'emporte-pièce, sans bords calleux. Immédiatement au-dessous de la perforation, tache bleutée de nécrose sur la muqueuse jéjunale.

Chien N° 2. — *Le 24 avril, gastrectomie totale. Poids 14 kilogs.*

HB. = 110 %
GR. = 7.800.000

Le 2 mai : *Etat général parfait. Chien gai. Appétit normal. Pas de diarrhées. Selles moulées. Gaïac —.*

HB. = 85 %
GR. = 7.660.000

Le 11 mai : *Léger amaigrisement. Bon état général. Gaïac —.*

HB. = 70 %
GR = 7.140.000

Le 26 mai : *Chien bien portant. Gaïac ... Poids :* 11 *kilogs.*

HB = 58 %
GR = 7.220.000

Apparition le soir de vomissements sanglants et de diarrhées. Ces symptômes s'accusent et le chien meurt le 28 mai (34ème *jour*).

Autopsie. *Liquide sanglant dans le péritoine. Muqueuse congestionnée et hémorragique sur tout le jéjunum. Enorme jéjunite aiguë hémorragique. La muqueuse duodénale est d'aspect normal.*

L'examen histologique montre les caractères classiques de la jéjunite hémorragique.

Chien N° 3. *Poids* 10 *kilogs.*

Le 2 mai : *Gastrectomie totale.*

HB. = 100 %
GR = 7.560.000

Le 11 mai : *Très bon état général. Digestion parfaite. Selles moulées. Gaïac —.*

HB. = 60 %
GR = 5.080.000

Le 26 mai : *Chien amaigri, mais vif et gai. Gaïac —.*

HB = 55 %

GR = 5.220.000

A partir du 28, quelques vomissements et diarrhées.

Le 31 mai. *Mort (29ème jour).*

Autopsie. *Foyers hémorragiques disséminés au niveau de la muqueuse jéjunale. Aspect classique de la jéjunite hémorragique.*

Histologiquement, muqueuse jéjunale dissociée par une infiltration lymphocytaire ; les cellules superficielles présentent des signes de dégénérescence avec noyaux picnotiques. Extravasas sanguins dans la sous-muqueuse.

Chien N° 4 : *Poids 6 kilogs,500.*

Le 24 mai : *Gastrectomie totale.*

HB = 95 %

GR = 5.200.000

Le 30 mai :

HB = 75 %

GR = 5.100.000

Chien bien portant. Gaïac —.

Le 8 juin :

HB = 58 %

GR = 4.88.000

A partir du 10 juin, on administre à l'animal une injection quotidienne de 2 cm3,5 d'une solution de tryptophane à 2 % et d'histidine à 4 %.

Le 20 juin. *Chien vif et gai. Pas d'amaigrissement. Selles d'aspect normal.*

HB = 58 %

GR = 4.880.000

Le 7 Juillet. *Même état. Gaïac —.*

HB = 60 %

GR = 5.030.000.

L'étude de la gastrectomie totale chez le chien est intéressante à plusieurs points de vue. Elle montre tout d'abord la réalisation relativement facile de cette opération avec la technique chirurgicale moderne. Les premières recherches entreprises après CZERNY et ses élèves en 1876, ont montré à l'autopsie des animaux que l'intervention n'avait pas été complète. Nos recherches nous fournissent des résultats en contradiction avec les faits classiques actuellement connus. On a coutume d'écrire que l'estomac n'est pas absolument indispensable à la vie, et que les animaux survivent de longs mois après l'opération, avec de légers troubles gastro-intestinaux (IVY, C. SOULA). Nous avons au contraire constaté que les animaux mouraient régulièrement, au bout de 4 semaines avec des lésions jéjunales. L'étude des variations sanguines de ces chiens gastrectomisés fera l'objet d'un autre mémoire. On assiste dans ces cas à une chute rapide et régulière de l'hémoglobine, alors que le nombre des globules rouges reste sensiblement stationnaire. Cette diminution de l'hémoglobine semble indépendante de la dénutrition des chiens qui est minime et de leur alimentation qui est normale. Au moment de la mort, elle avoisine 50 % c'est-à-dire un taux inférieur à la moitié de son chiffre habituel. Il est loisible de se demander si la gastrectomie ne prive pas l'organisme de ce facteur antianémique intra-gastrique isolé récemment du suc gastrique par l'école américaine (MORRIS, SCHIFF, CASTLE et leurs collaborateurs). Pour ces auteurs, cette substance active serait une hormone qu'ils désignent sous le nom d'«Addisin», en mémoire d'ADDISON, et dont la nature reste inconnue. S'il en était ainsi, nos expériences prouveraient que cette hormone n'est pas un facteur antipernicieux puisque la gastrectomie entraîne une chute rapide et considérable du taux de l'hémoglobine avec un chiffre de globules rouges stationnaire.

Le point qui doit retenir notre attention est la mort des chiens gastrectomisés avec des lésions de la muqueuse. Nous avons trouvé à l'autopsie, dans tous les cas des lésions typiques et étendues de jéjunite aiguë hémorragique et dans un cas, une perforation sur le jéjunum, loin de l'anastomose. Le duodénum est resté intact.

Mais, d'après le schéma de l'opération (fig.7), nous voyons que l'anastomose est cardio-éjjunle à cause de la fixité du duodénum. Celui-ci ne se trouve plus sur le trajet du transit digestif et est exempt de tout traumatisme par le bol alimentaire. De plus la muqueuse jéjunale, dans toutes les opérations pour ulcères expérimentaux, apparaît plus sensible et est plus rapidement lésée.

Comment interpréter de tels résulttas? La gastrectomie réalise régulièrement une jéjunite aiguë hémorragique qui est sans conteste une lésion pré-ulcéreuse. Un de nos chiens est mort d'ulcus jéjunal perforé. On ne peut invoquer ici ni le reflux duodénal ni l'action corrosive de l'acidité gastrique. Certes, l'ablation de l'estomac perturbe profondément le mécanisme physiologique des sécrétions pancréatique et biliaire. La sécrétine ne se forme plus ou mal puisque l'alimentation n'a aucun caractère acide. Nous verrons plus loin, grâce à d'autres expériences, que la quantité des sécrétions externes du pancréas et du foie est considérablement diminuée lorsque le mécanisme en cause est aboli. Néanmoins bile et suc pancréatique s'écoulent par le duodénum sur la muqueuse jéjunale. Cet enduit n'y joue aucun rôle protecteur dans la genèse ulcéreuse.

Force est alors d'orienter sa pensée vers d'autres solutions. Après la gastrectomie, le chien se porte à merveille pendant 3 semaines. Il est gai, ne perd pas de poids, mange avec appétit et ne présente aucun trouble digestif. Passé ce laps de temps, il maigrit rapidement, devient somnolent, vomit et a des diarrhées. Le sang apparaît dans les selles et le chien ne tarde pas à succomber d'hémorragies. Il s'agit-là d'un gros trouble nutritif qui ne se manifeste pas aussitôt, vraisemblablement parce que l'animal vit sur des réserves. L'organisme du chien n'apparaît pas ainsi apte à faire la synthèse des substances indispensables qui lui font subitement défaut, et cette déduction limite sigulièrement les recherches.

Comment la gastrectomie peut-elle troubler à ce point le mécanisme digestif? Dans les laboratoires, une partie de l'alimentation des chiens est le lait. La digestion du lait est compromise sans

l'action du lab-ferment gastrique et la ration alimentaire risque de devenir très insuffisante, Le lait est un aliment complet qui apporte à l'organisme du chien tous les acides aminés indispensables à sa vie. Le suc pancréatique, en milieu faiblement alcalin, peut agir sur les protides non dégradés. L'absence totale de l'acidité gastrique modifie considérablement le ph du milieu tout au long du tube digestif, et entrave ainsi l'action des diastases protéolytiques. Elle peut également favoriser la pullulation microbienne. Autant de problèmes simplement effleurés ici et qu'il s'agit de résoudre dans des recherches complémentaires. Pour vérifier notre hypothèse nous avons soumis des chiens gastrectomisés à des injections quotidiennes d'acides aminés (tryptophane et histidine). Ils ont jusqu'ici largement dépassé le cap de la 4e semaine, qui fut régulièrement fatal aux autres chiens.

Pour le présent travail, retenons seulement que la *gastrectomie totale donne chez le chien des lésions pré-ulcéreuses et ulcéreuses*. Ce résultat est un nouvel argument contre l'hypothèse du rôle anti-ulcéreux des sécrétions alcalines duodénales par le mécanisme de la régurgitation duodénale. Il montre que le rôle corrosif d'un suc acide n'est pas indispensable à la formation d'un ulcère. Il fait entrevoir de gros troubles de la nutrition par insuffisance protéolytique à la base de la genèse ulcéreuse.

CHAPITRE II.

LES TROUBLES DE LA NUTRITION DANS L'ULCÈRE EXPÉRIMENTAL PAR DÉRIVATION DUODÉNALE.

Nous sommes arrivé dans le chapitre précédent à cette conclusion que le reflux duodénal de BOLDYREFF n'est pas un phénomène physiologique constant et nos expériences prouvent, entre autres arguments, qu'on ne peut faire reposer sur lui la cause des ulcères expérimentaux.

De nombreuses constatations, relatées au fur et à mesure de cet exposé, incitaient à analyser les troubles de la nutrition consécutifs aux opérations réalisées pour obtenir des ulcères expérimentaux, en détournant les sucs digestifs de leur voie naturelle.

Nous nous proposons d'exposer dans ce chapitre les différentes recherches que nous avons entreprises pour élucider ce problème. Nous insisterons en premier lieu sur le rôle prédominant que nous semble jouer la suppression fonctionnelle ou anatomique du duodénum dans l'apparition des ulcères peptiques expérimentaux. Analysant ensuite les troubles engendrés par la dérivation duodénale, nous les envisagerons du point de vue physiologique. Le mécanisme sécrétoire du foie et du pancréas apparaît singulièrement compromis. Quant aux conséquences digestives, elles portent inégalement sur les 3 classes d'aliments. La digestion complète des albumines est rendue impossible. L'étude objective des faits, la cachexie rapide, l'anémie intense, l'aspect histologique des muqueuses, fourniront sur les chiens expé-

rimentés la matière de cette argumentation. Nous aboutirons ainsi à cette suggestion qu'une carence en acides aminés est susceptible d'être à la base de la genèse ulcéreuse. Nous apporterons dans le chapitre suivant une confirmation expérimentale et nous verrons que l'injection de certains acides aminés empêche à coup sûr l'apparition des ulcères.

A. — *Rôle respectif de la suppression des sécrétions pancréatique et biliaire et de la résection duodénale dans la production des ulcères peptiques expérimentaux.*

La dérivation totale des sucs duodénaux dans l'iléon provoque constament l'apparition d'ulcères jéjunaux. La perturbation extrêmement complexe et brutale que cette opération détermine dans le chimisme digestif ne permet pas d'analyser avec certitude le mécanisme de production de ces ulcères jéjunaux. Aussi s'est-on efforcé à maintes reprises de préciser le rôle respectif de la bile, du suc pancréatique et des sucs duodénaux.

La bile et le suc pancréatique ont surtout retenu l'attention. Pour les uns, ces sécrétions netraliseraient, grâce à leur alcalinité, l'acidité du suc gastrique ; pour d'autres, elles formeraient un enduit protecteur à la surface de la muqueuse intestinale. Par des techniques très variées, on a pu montrer que la suppression du pancréas ou la dérivation interne du suc pancréatique ne donnaient pour ainsi dire jamais d'ulcères. Les travaux récents de Loewy sont particulièrement démonstratifs à cet égard. En dérivant le canal de Wirsung dans l'uretère, cet auteur n'a jamais obtenu d'ulcère peptique. Cependant, si on dérive la sécrétion pancréatique à l'extérieur, par fistule temporaire, on observe des ulcères peptiques plus régulièrement (Elmann).

D'autre part, la dérivation biliaire, seule ou associée à la dérivation pancréatique, a permis à différents auteurs d'obtenir des ulcères dans 20 à 30% des cas. Quant à l'action des sucs duodénaux, on ne lui attribue en général que fort peu d'importance. Mann et Kawamura ont obtenu 20% d'ulcères par duodénec-

tomie suivie de réimplantation dans le jéjunum du cholédoque et des canaux pancréatiques.

Toutes ces recherches ne fournissent toutefois que des renseignements fort imprécis. Pratiquées chez des animaux différents avec des techniques éminement variables, elles sont difficilement comparables. La dérivation totale semble à première vue nécessaire à la constante production de l'ulcère.

Il nous a semblé que la suppression ou la dérivation successive du suc pancréatique, de la bile et des sucs duodénaux chez le même animal pouvait seule permettre d'analyser avec précision le rôle respectif des différents sucs digestifs dans la production des ulcères peptiques expérimentaux. C'est ce qu'avec R. Bauer nous avons réalisé chez le chien de la façon suivante:

1°) dans un premier temps, nous avons supprimé la sécrétion pancréatique externe en réséquant le corps et la tête du pancréas, et en ménageant une petite partie du pancréas de Winslow, suffisante pour assurer la sécrétion interne.

2°) Deux mois plus tard, nous avons sectionné le canal cholédoque entre deux ligatures, et nous avons abouché la vésicule daus l'iléon terminal.

3°) Enfin, deux mois et demi après ce 2e temps, nous avons réséqué le duodénum depuis le pylore jusqu'au delà de l'angle de Treiz, en rétablissant la continuité du tube digestif par une anastomose gastro-jéjunale.

Chien: 11 *kilogs.*

Le 13. 12. 32: *Pancréatectomie subtotale. On libère le pancréas tout le long du bord duodénal en liant les canaux. On ne laisse que le petit pancréas de Winslow.*

HB = 120 %
GR = 6.990.000
GB (1) = 15.900

1) GB. = Globules blancs.

Le 16. 12. 32: *Le chien a bien supporté l'opération et commence à se nourrir.*

HB = 120 %
GR = 7.280.000

Le 23. 12. 32: *Chien en parfaite santé, gai et vivant. Bon appétit. Alimentation normale. Les selles sont pâteuses. Abondance de graisses à l'examen microscopique. Gaïac —.*

HB = 105 %
GR = 6.480.000
GB = 18.100

Le 4. 1. 33: *Bon état général. Pas de dénutrition.*

HB = 95 %
GR = 5.980.000
GB = 16.600

Le16. 1. 33:

HB. = 110 %
GR = 6.120.000

Gaïac dans les selles —.

Le 27. 1. 33:

HB. = 110 %
GR = 6.400.000

Le 14. 2. 33: (*2mois après l'opération*). *Poids stationnaire,* 11 *kilogs.*

HB = 105 %
GR = 6.600.000

2ème intervention. *Ligature du cholédoque. Dérivation cholecysto-entérique à quelques centimètres de l'angle iléo-coecal. Cette intervention permet de contrôler que la première opération avait radicalement supprimé toute sécrétion externe du pancréas.*

Le 21. 2. 33: *Chien bien remis. Régime alimentaire normal, (bouillies, viandes, etc....). Pas de diarrhées, selles pâteuses. Graisses en abondance à l'examen microscopique, avec digestion normale de la viande.*

HB. = 100 %
GR = 6.560.000

Le 21. 3. 33: *Un mois après la seconde intervention, le chien est en parfait état. Pas d'amaigrissement. Pas de diarrhées. Les selles sont jaunâtres, de consistance argileuse, avec un forte odeur d'acides gras. Leur réaction est franchement acide en tournesol et au réactif de Citron.*

Au microscope, abondance de gouttelettes graisseuses. Si on ajoute de l'acide acétique, formation importante de cristaux d'acides gras. Amidon et protides apparamment bien digérés.

HB = 80 %
GR = 5.000.000

Le 28. 4. 33: *Plus de 2 mois après la dérivation biliaire, aucune modification de l'état général.*

L'examen du sang montre une légère diminution du taux de l'hémoglobine.

HB = 80 %
GR = 5.540.000

Le 5. 5. 33: *Le chien n'a maigri que de 500 grammes depuis le début de l'expérience (5 mois). Poids: 10 kgs.500. Gaïac —.*

3ème intervention. *On sectionne le duodénum en totalité (30 centimètres). On rétablit la continuité du tube digestif par une anastomose gastro-jéjunale.*

HB = 80 %
GR = 5.500.000

Le 10. 5. 33: *Mauvais état général. Vomissements. Le chien ne prend que du lait.*

HB = 75 %
GR = 6.200.000

Le 15. 5. 33: *Diarrhées. Meilleure alimentation.*

HB = 75 %
GR = 4.680.000

Le 22. 5. 33 : *Le chien se cachectise à vue d'œil.*

HB = 80 %

GR = 3.990.000

Valeur globulaire > 1.

Le 24. 5. 33 : *Le chien meurt. A l'autopsie, on trouve 3 ulcères jéjunaux. Le premier, perforant dans une anse grêle, siégeait juste au niveau de la bouche anastomotique ; le deuxième était situé à 1 cm au-dessous ; le troisième, beaucoup plus petit, siégeait 10 cm plus bas. Lésions nettes de jéjunite aiguë hémorragique. On est frappé en outre par l'atrophie conséquente de la muqueuse gastrique. Ses plis sont insignifiants, peu élevés et peu serrés.* (Pl. I.)

A l'examen histologique, on note une atrophie qui porte également sur les différentes couches de la paroi gastrique. La muqueuse du fundus frappe par l'abondance de cellules bordantes, au cytoplasme très granuleux et de volume supérieur aux cellules bordantes de l'estomac de chien normal. A la superficie, les cellules ont des noyaux picnotiques et sont en dégénérescence. Les culs de sac glandulaires sont plus rares qu'à l'ordinaire, et les cellules bordantes y sont en majorité.

L'histoire complète de ce chien est fort instructive. La pancréatectomie n'a eu, pendant 2 mois, aucun retentissement notable sur l'état général, la marche de la digestion, l'image hématologique. Ce résultat est conforme à ceux des autres auteurs. Une seconde intervention, par dérivation de la bile dans l'iléon terminal, n'a pas modifié sensiblement le tableau général. Seul, le taux de l'hémoglobine a quelque peu diminué. Pour réaliser chez ce chien un désordre physiologique semblable à l'opération de MANN et WILLIAMSON, il ne restait plus qu'à supprimer le duodénum dans un 3e temps. Ce qui fut fait 11 semaines après, soit près de 5 mois après le début de l'expérience. L'influence de la duodénectomie fut rapide sur l'état général et le sang. En 2 semaines, le chien devint littéralement cachectique. Alors que le taux de l'hémoglobine restait stationnaire, le nombre des globu-

les rouges tombait rapidement de plus de 2 millions pendant ce court laps de temps. Et 19 jours après l'ablation du duodénum, l'animal mourait avec 3 ulcères sur le jéjunum, dont un perforé.

Ainsi le duodénum apparaît jouer dans la genèse ulcéreuse un rôle primordial. La pancréatectomie et la dérivation biliaire n'ont, à coup sûr, provoqué aucune lésion ulcérative. Il n'y avait pas de sang dans les selles jusqu'à la 3e intervention, et les muqueuses digestives étaient alors intactes.

Comment interpréter cette influence prépondérante du duodénum. On ne peut guère s'arrêter à un rôle d'absorption que le jéjunum partage avec lui. Plus satisfaisante est l'hypothèse d'un facteur digestif indispensable. Or, on admet aujourd'hui que le suc duodénal renferme des ferments protéolytiques doués des mêmes fonctions que les ferments pancréatiques du même ordre. On comprendrait ainsi les minimes répercussions de la pancréatectomie totale sur le métabolisme général si des ferments duodénaux peuvent, en l'absence de la trypsine, assurer le catabolisme des protides. L'ablation du duodénum supprime ce mécanisme supplémentaire de la digestion des albumines, et le chien, déjà carencé, se trouve subitement dépourvu des acides aminés indispensables à sa vie. Les cellules n'ont plus les éléments nécessaires à leur résistance vis-à-vis de l'acidité. A l'appui de cette hypothèse sont nos constatations anatomiques et histologiques. La muqueuse de l'estomac est plate, et les plis en voie de disparition. D'autre part, la muqueuse jéjunale a été rapidement rongée par le suc acide ; les 3 ulcères viennent le témoigner. Enfin, on voit que de quelque côté que l'on aborde le problème de l'ulcère expérimental par dérivation duodénale, on est amené à faire jouer aux troubles de la nutrition un rôle prépondérant dans la genèse ulcéreuse.

B. — *Les troubles des sécrétions hépatiques et pancréatiques après la dérivation duodénale.*

Conformément au programme que nous nous sommes fixé, il nous reste à analyser les conséquences physiologiques et diges-

tives de la dérivation totale des sucs duodénaux dans l'iléon, suivant la technique classique de MANN et WILLIAMSON.

Du point de vue physiologique, le mécanisme des sécrétions externes du pancréas et du foie doit être profondément modifié. Un des facteurs dominant de la sécrétion des glandes digestives du carrefour est la sécrétine. La sécrétine se forme, suivant BAYLISS et STARLING, par action du suc acide sur la muqueuse du duodénum et des premières portions du jéjunum. La part active dans la formation de la sécrétine revient au duodénum dans ses premières portions. La spécificité de la sécrétine est aujour-

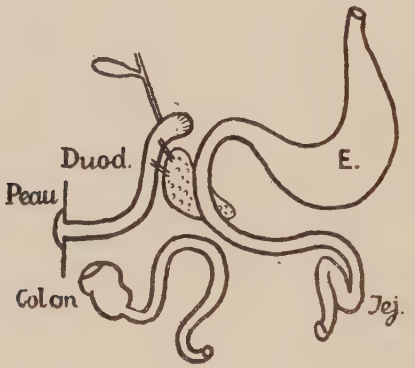


Fig. 8.

d'hui controversée. Du moins l'action excitante et stimulatrice des aliments sur la muqueuse duodénale est un des mécanismes les plus importants de la sécrétion externe du foie et du pancréas. Une autre remarque nous semble avoir également son intérêt. Les nerfs sécréteurs du pancréas passent au niveau du pylore et risquent d'être sacrifiés par l'opération.

Pour mettre en évidence les troubles des sécrétions du pancréas et du foie dans l'opératoin de MANN, nous avons, avec A. G. WEISS, abouché chez 3 chiens le bout distal du duodénum à la peau, au lieu de l'anastomoser dans l'iléon (fig. 8).

Chien W1 : *Le 19. 10. 32. Exclusion du duodénum. Bout supérieur enfoui. Bout distal abouché à la peau. Anastomose gastro-jéjunale.*

Le 21. 10. 32 : *Au bout de 48 heures, le chien n'a bu que de l'eau. On enfonce une sonde dans le duodénum. Aucune goutte de sécrétion ne peut être retirée.*

On fait boire du lait. Pas de sécrétion biliaire, pancréatique, ou duodénale pendant la digestion du lait.

Le 22. 10. 32 : *Le chien meurt. A l'autopsie, pas de réaction péritonéale. Perméabilité parfaite de l'anastomose. Le duodénum est vide de tout contenu. La vésicule biliaire est gorgée de bile.*

Chien W2 : Le 16. 11. 32 :

Même opération. Bout distal du duodénum abouché à la paroi abdominale. Anastomose gastro-jéjunale.

Le 18. 11. 32 : *On introduit une sonde dans le duodénum. On ne retire rien. On y introduit une solution acide à 2 0/00. On retire 40 cc³ d'un liquide bilieux. Réaction de Pettenkoffer +.*

Digestion de l'huile d'olive par la méthode de Bondi (lipase = 20 unités).

Le 19. 11. 32 : *Pansement humecté de bile. Repas lacté. Au bout d'une heure, 2 cc³ de liquide duodénal s'écoulent par la sonde. On referme le bout duodénal.*

Le 20 .11. 32 : *20 cc³ de liquide bilieux et sanglant dans le duodénum. Le suintement sanguinolent provient du bout duodénal supérieur qui a été enfoui.*

Un repas avec de la bouillie ne donne encore que 5 cc³ de suc duodénal.

Le 22 .11. 32 : *Le chien meurt. Autopsie : 20 cc³ de liquide dans le duodénum. Vésicule perméable renfermant 15 cc³ de bile foncée. Aucune cause macroscopique de mort.*

Examen histologique. Foie : *Dégénérescence quasi totale de tout le lobule hépatique avec prédominance à la périphérie, (nécrose cellulaire granuleuse avec picnose des noyaux). Les canalicules biliaires ne sont pas dilatés.*

Duodénum : *Hémorragies superficielles de la muqueuse. Forts extravasas sanguins entre la muqueuse et la sous-muqueuse.*

Pancréas : *D'aspect normal. Les cellules paraîssent hypertrophiées, bourrées de granulations sécrétoires.*

Chien W3 : *Le 19. 11. 32. Abouchement à la paroi abdominale du bout distal du duodénum.*

Le 21. 11. 32 : *Quelques* cc3 *de liquide duodénal, avec réaction de Pettenkoffer positive.*

Un repas lacté ne donne donne aucune sécrétion après 1 heure.

Le 22. 11. 32 : 30 cc3 *de liquide bilieux amassé dans le duodénum depuis 24 heures.*

Une injection de 10 cc3 *de solution acide à* 2 0/00 *dans le duodénum ne donne que* 15 cc3 *de sécrétion.*

Le 23. 11. 32. *Le chien a mangé le matin. Pourtant, on ne retire que* 20 cc3 *de sécrétion dans le duodénum.*

Le 24. 11. 32 : 25 cc3 *de sécrétion. Un vomissement au moment de l'introduction de la sonde dans le duodénum ne donne que de la bile. Le chien est somnolent et fatigué. Repas lacté : quelques centimètres cubes de sécrétion au bout de 1 heure.*

Le 25. 11. 32 : *Mort du chien. A l'autopsie, anastomose perméable. Aucune cause apparente de mort. La vésicule est distendue par la bile. Le cholédoque est perméable.*

L'examen histologique du Foie et du Pancréas est normal. Duodénite aiguë. Vésicule biliaire : Dégénérescence de l'épithélium vésiculaire (cellules à noyaux picnotiques), sous-muqueuse sclérosée, musculaire distendue avec extravasations sanguines.

L'interprétation de ces expériences doit être prudente, car elles offrent sans conteste de grandes causes d'erreur. Il est cependant curieux de constater que nos 3 chiens sont morts régulièrement au bout de 4 à 5 jours, sans cause apparente. Certes, le choc opératoire peut être invoqué ; mais les chiens résistent

très bien à la même opération lorsqu'on abouche le bout distal du duodénum dans l'iléon. Il semble ainsi que le fait de le fixer à la peau au lieu de l'anastomoser avec l'intestin grêle soit responsable de ces trois issues malheureuses. Quoi qu'il en soit, les sécrétions externes du pancréas, du foie et du duodénum sont considérablement diminuées lorsqu'on pratique la dérivation duodénale. L'écoulement de la bile chez le chien est d'environ 200 cc^3 par jour ; la quantité de suc pancréatique recueillie par fistule permanente est en moyenne de 350 cc^3 par 24 heures. Pendant le court temps d'observation de nos chiens, nous n'avons recueilli que 20 à 30 cc^3 de liquide duodénal par 24 heures. L'influence du repas s'est montrée absolument nulle sur ces sécrétions. Tout porte à croire qu'il en est ainsi lorsqu'on anastomose le bout duodénal dans l'iléon. Nous avons d'ailleurs retrouvé, à l'appui de ces constatations, des calculs vésiculaires à l'autopsie de chiens opérés suivant cette technique. La vésicule était atrophiée et son aspect histologique rappelait en tous points celui de la cholécystite chronique. La lumière de la vésicule était obstruée par un gros conglomérat de cholestérine, indice d'une excrétion défectueuse.

C. — *Les troubles de la digestion dans l'ulcère expérimental par dérivation duodénale.*

Les auteurs qui ont voulu éclairer la pathogénie des ulcères expérimentaux par dérivation totale ou partielle des sucs alcalins duodénaux se sont exclusivement attachés à étudier l'action directe du suc gastrique sur la muqueuse gastro-duodénale privée de son enduit protecteur duodénal. Nous avons cherché à mettre en lumière les effets de la dérivation duodénale sur la digestion et sur l'assimilation des substances nécessaires à la vie.

Après avoir été soumis à la digestion du suc gastrique, le bol alimentaire passe directement dans le jéjunum. On peut, dans ces opérations de dérivation duodénale, considérer comme nulle l'action digestive du duodénum, du foie et du pancréas. Leurs sécrétions externes sont en effet déversées dans l'iléon, à 10 centimètres de l'angle iléo-coecal. A cet étage, les diastases n'au-

ront plus le temps d'exercer de fortes désintégrations et trouveront, de plus, un milieu impropre à leur activité. Les sels biliaires, au niveau du colon, accélèrent le transit et provoquent des diarrhées qui expulsent rapidement le contenu intestinal. Et surtout

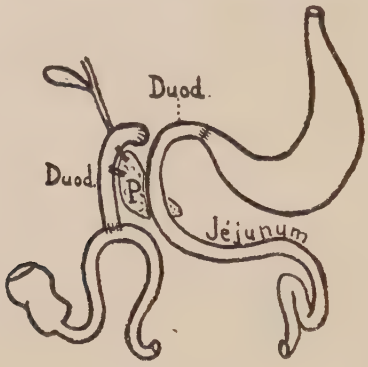


Fig. 9. (d'après Mann et Williamson.

— pour ce qui est du ferment le plus indispensable du suc pancréatique — la trypsine (et tous les ferments protéolytiques pancréatiques et duodénaux) ne trouvera plus son coferment, l'entérocinase, qui n'existe plus dans les dernières portions de l'iléon.

Quelle sera la conséquence sur le catabolisme des aliments et sur l'assimilation de la suppression des sucs pancréatiques et duodénaux et de leurs adjuvants biliaires. La digestion des albumines est rendue radicalement impossible. La pepsine disloquera la molécule albuminoïde en gros polypeptides que les ferments jéjunaux (érepsine) ne pourront attaquer. L'action de tous les ferments protéolytiques contenus dans le jéjunum sera encore entravée par les importantes *modifications du ph intestinal*. La dérivation duodénale, entre autres conséquences, entraîne en effet une véritable *acidification* de tout le tractus digestif. Les sucs alcalins ne sont plus là pour neutraliser l'acide qui s'écoule dans le jéjunum et le tamponnement par les produits de la digestion s'y fait également de façon imparfaite. Normalement, la réaction du milieu intestinal

devient alcaline dans les premières parties du jéjunum. Elle sera, dans l'opération de MANN, franchement acide. Et ce ph acide annihilera l'action des diastases qui lui sont sensibles. Cette acidité risque aussi de détruire toute la flore intestinale de putréfaction dont le rôle digestif de suppléance pour le catabolisme des protides n'aurait pas été négligeable.

Nous ne voulons pas insister sur ces déductions capitales qui s'imposent à ceux auxquels sont familiers les mécanismes digestifs. Qu'il nous suffise de dire que l'examen des selles des chiens expérimentés confirme cette manière de voir. Outre les insuffisances digestives décelables à l'examen microscopique, nous avons constaté que ces selles étaient particulièrement pauvres en germes et fortement acides au tournesol. Les urines des chiens, souvent albuminuriques, contenaient pour les mêmes raisons des quantités infimes d'indoxyle. Ainsi, la conséquence la plus grave des troubles digestifs consécutifs à la dérivation duodénale nous semble être l'imparfaite digestion des albumines dont la désintégration ne peut être poussée jusqu'à ses produits assimilables : les acides aminés.

Pour ce qui est des graisses, la lipase du suc entérique est capable de remplacer en partie celle du suc pancréatique. La digestion des lipides est réduite cependant au tiers, surtout par l'absence des sels biliaires, et les selles des chiens sont fortement graisseuses. D'autre part, l'analyse du suc pancréatique trouve des suppléants dans les ferments similaires du suc entérique. La digestion hydrocarbonée, quoique insuffisante, n'est pas impossible.

Nous avons constaté chez les chiens opérés des faits qui confirment intégralement les observations précédentes.

1° — *Cachexie rapide et intense des chiens.* — Le premier de ces faits est la déchéance extraordinairement rapide des chiens chez lesquels on a effectué une dérivation totale des sucs duodénaux. Ils se cachectisent en l'espace de 2 semaines, avec une ration alimentaire largement suffisante. Cette cachexie intense est l'expression d'un trouble nutritif profond et irréparable. BRENCK-

MANN et WHITE, FONTAINE, BERG et JOBLING ont constaté, de leur côté, que si l'on surveille l'hygiène alimentaire des animaux, les ulcères sont moins fréquents ou plus tardifs suivant les circonstances. Relevant ces observations, LERICHE écrit que «l'ulcère apparaît dès lors comme l'épisode ultime d'une véritable déchéance digestive». C'est bien notre impression.

2° — *La rapidité de l'apparition de l'ulcère est en rapport avec l'importance de la dérivation.* — Le deuxième fait digne d'être noté est que l'atteinte de l'état général est d'autant plus rapide que la dérivation du duodénum est faite plus loin sur l'intestin grêle. Ajoutons, comme corollaire à cette constatation, que l'ulcère expérimental est d'autant plus précoce et plus vite perforant que les sucs duodénaux sont déversés plus loin sur le tractus digestif. On a 100 % d'ulcères si la dérivation est faite à 10 centimètres de l'angle iléo-coecal. Dès la fin de la première semaine, on constate déjà l'existence d'un catarrhe aigu et hémorragique de la muqueuse duodéno-jéjunale. Cette inflammation de la muqueuse se traduit cliniquement par l'apparition, dès cette époque, de sang dans les selles. Au contraire, si la dérivation est faite dans la première moitié du grêle, l'ulcus est tardif ou inconstant.

3° — *Une anémie intense se développe parallèlement à la cachexie et à la vitesse de l'apparition des ulcères.*

En troisième lieu nous avons constaté que les chiens, à la suite de la dérivation duodénale, devenaient rapidement anémiques. L'intensité de cette anémie est sensiblement parallèle à l'évolution de la cachexie et à la vitesse d'apparition des ulcères. C'est un fait que nous avons d'ailleurs noté dans les expériences relatées plus avant. Ainsi chez un chien gastrectomisé, lorsque l'hémoglobine tombe au-dessous de 50 %, on peut prévoir à coup sûr que l'animal ne tardera pas à succomber avec des lésions jéjunales. Dans la dérivation duodénale, le nombre des globules rouges tombe en 3 semaines de 7 millions à moins de 4 millions, tandis que l'hémoglobine passe de 110 % par exemple, à 60 %.

On peut se demander si cette anémie, de type secondaire, n'est pas la conséquence des suintements sanguins de la jéjunite ou des ulcères. Comme nous le verrons plus loin, il n'en est pas ainsi puisque cette anémie continue à évoluer si on empêche la formation des ulcères.

4. — *Atrophie des muqueuses et diminution de volume des cellules.*

Un quatrième argument qui vient plaider pour l'hypothèse d'une carence nous a été fourni par l'examen anatomique et histologique des muqueuses digestives sur les chiens expérimentés. Lorsque l'expérience dure assez longtemps, l'atrophie des muqueuses est particulièrement nette au niveau de l'estomac où les plis s'effacent. L'aspect histologique est encore plus démonstratif.

La hauteur de la muqueuse devient nettement inférieure à la moitié de la normale. Les cellules sont très petites avec un noyau qui occupe la plus grande partie de la cellule. Les cellules à mucus semblent plus abondantes que normalement, et une épaisse couche de mucus recouvre la muqueuse. Les culs de sacs glandulaires sont rares, séparés par une intense infiltration lymphocytaire et d'importants extra-vasas sanguins. Fortes hémorragies au niveau de la sous-muqueuse qui disparaît. C'est l'aspect de la jéjunite aiguë hémorragique, déjà décrite, avec comme points particuliers une diminution considérable de hauteur de toutes les couches de la tunique digestive par diminution de volume et de vitalité des cellules. Fait sur lequel nous reviendrons, le mucus y est abondamment sécrété. (Pl III. fig. 2).

5° — *Les troubles de la digestion permettent d'expliquer les résultats différents obtenus par Mac Cann et Weiss.*

Nous avons relaté, au cours de notre revue historique des méthodes expérimentales de production d'ulcères, les résultats contradictoires obtenus par Mac Cann à l'encontre de la théorie du reflux duodénal. Mac Cann sectionna le duodénum au pylore, implanta le bout distal du duodénum dans le fundus gastrique et

rétablit la continuité du tube digestif par une anastomose gastro-jéjunale. Les sucs alcalins se déversaient dans l'estomac, et pourtant MAC CANN obtint sur 30 chiens des ulcères dans 86,6 % des cas. WEISS, GRAVES et GURRIARAN répétèrent l'expérience mais

Fig. 10. (Expérience de Weiss, Graves et Gurriaran).

implantèrent le duodénum au niveau de la région prépylorique. Sur 14 chiens opérés de cette façon, aucun ne présenta d'ulcères. Sans insister sur les hypothèses émises par ces auteurs, l'explication nous apparaît fort simple.

L'opération de MAC CANN est assimilable à celles qui font dériver les sucs duodénaux dans l'iléon terminal. Ceux-ci se déversent en pleine acidité gastrique et les diastases pancréatiques, sensibles à l'acidité, sont pratiquement détruites. La digestion des albumines est impossible et les animaux font des ulcères. En implantant le duodénum dans la région pylorique, WEISS ne perturbe pas sensiblement le mécanisme normal de la digestion. Les sucs duodénaux s'écoulent aussitôt dans la première anse jéjunale, et la digestion pourra se faire normalement et complètement. Il n'apparaît pas en effet d'ulcères avec cette technique.

D. — *La dérivation duodénale entraîne une carence de l'organisme dans les acides aminés dont il ne peut faire la synthèse.*

En examinant du point de vue métabolique les animaux opérés suivant la technique de MANN et WILLIAMSON et voués à l'ulcère, on est amené à cette idée que les cellules de la muqueuse diges-

tive sont privées de matériaux indispensables qui leur font défaut dès l'opération. Les troubles apparaissent en effet quelques jours après l'opération : jéjunite hémorragique, sang dans les selles, cachexie rapide, mort en 3 à 5 semaines d'ulcère perforé. Or, nous nous sommes arrêté à cette conclusion que la dérivation duodénale rend impossible la digestion des albuminoïdes.

La désintégration des protides aboutit, par hydrolyses successives, à des produits terminaux qui sont les *acides aminés*. Ces acides aminés, après absorption par la muqueuse de l'intestin, sont véhiculés par le sang et offerts à l'assimilation des tissus pour la réparation de leur usure. Les besoins en acides aminés sont d'ailleurs très limités et une petite quantité d'azote (3 gr. par jour suffit à l'entretient de l'organisme.

Outre ce *besoin indifférencié,* la plupart des acides aminés servent aux fins de la nutrition. Les uns sont glycoformateurs (glycocolle, alanine, arginine etc..) ; les autres dits cétogènes (leucine, tyrosine) rentrent dans le métabolisme des acides gras. Leur partie azotée donnera l'urée par désamination. En cas de jeûne, l'organisme pourra facilement couvrir ses besoins en azote, car il peut réaliser la synthèse des albumines qui lui sont nécessaires aux dépens de ses propres albumines. Tel est l'exemple classique des saumons du Rhin. Les saumons remontent le fleuve pour la ponte et restent au jeûne total durant un an. Pendant ce temps, le poids des ovaires passe de 0,4 à 27 % du poids du corps, et on assiste à une fonte concomitante des muscles du tronc. La mucine est une albumine (glycoprotéïde) dont l'organisme fait volontiers la synthèse. Un catarrheux, mis à jeun, continuera à expectorer des quantités de mucine, synthétisée aux dépens des autres albumines tissulaires.

Mais à côté de ce besoin indifférencié — qui ne peut entrer en ligne de compte pour le problème qui nous occupe — il existe un *besoin hautement différencié en acides aminés*. Nous devons ces notions importantes aux travaux des auteurs américains, en particulier Osborne et Mendel, Wilcok et Hopkins. On sait bien que le tryptophane est indispensable à la vie et au maintient du

poids, que la cystine lui est nécessaire. De leur côté, la lysine et l'histidine sont nécessaires à la croissance. Or, parmi ces acides aminés indispensables, le tryptopahne, la lysine, l'histidine ne sont ni glycoformateurs ni cétogènes; leur dégradation passe par des voies encore inconnues. D'autre part, fait primordial, l'organisme qui peut réaliser par lui-même la synthèse de la plupart des acides aminés est impuissant à assurer celles des composés cycliques, en particulier du tryptophane, de l'histidine, de la lysine et de la cystine.

Dans les opérations de dérivation duodénale où la digestion des protéines ne peut être poussée jusqu'au stade des acides aminés, le besoin de ces acides aminés risque de ne pas être couvert et l'organisme aura bientôt épuisé ses réserves. La rapidité de la cachexie et l'évolution foudroyante des ulcères sont la consécration de cette carence.

Nous n'avons fait appel, dans les expériences que nous avons entreprises avec A. G. Weiss, qu'à deux de ces acides aminés non synthétisables: le tryptophane et l'histidine. Nous expliquerons les raisons qui nous ont guidés dans ce choix dans la 3ème partie de ce travail, lorsque nous essaierons d'interprêter nos données expérimentales. En plus des multiples raisons qui militaient en faveur de ces 2 acides aminés, un argument expérimental nous incitait encore à les utiliser .Les intéressants travaux de Fontès et Thivolle ont montré que la suppression du tryptophane et de l'histidine de la ration alimentaire amène rapidement des symptômes graves d'anémie. Ces deux amino-acides sont à la base de la formation chimique de l'hémoglobine: le tryptophane apporte le noyau précurseur du groupement tétrapyrollique et l'histidine compose en majeure partie le groupement protéïque de l'hémoglobine. L'injection de tryptophane et d'histidine donne des résultats heureux dans l'anémie expérimentale et en clinique. Ce sont des *acides aminés hématogènes*. L'anémie intense que nous avons constatée chez nos chiens était un argument de plus pour essayer sur eux l'action de ces acides aminés.

CHAPITRE III.

A) — L'INJECTION D'UNE SOLUTION DE TRYPTOPHANE ET D'HISTIDINE EMPÊCHE L'APPARITION DE L'ULCÈRE PEPTIQUE EXPÉRIMENTAL PAR DÉRIVATION DUODÉNALE.

Nous venons de rapporter, dans les chapitres précédents, les raisons qui nous ont amené à penser qu'une carence en acides aminés non synthétisables pouvait jouer un rôle important dans la genèse de l'ulcère peptique expérimental par dérivation duodénale. Nous exposerons plus loin les motifs divers qui nous ont conduit à éliminer la cystine et la lysine pour n'expérimenter qu'avec le tryptophane et l'histidine.

Il restait à donner à ces déductions une preuve expérimentale. C'est ce que nous avons tenté de faire avec la collaboration de notre Maître et ami, le Professeur agrégé A. G. Weiss, dont nous avons déjà rappelé les brillantes recherches sur l'ulcère expérimental. Notre première série d'expériences porte sur six chiens, qui furent opérés de façon identique et soumis aux mêmes conditions de vie et au même régime alimentaire (un litre de lait, bouillie, viande, etc.). La dérivation duodénale fût effectuée suivant la technique de Mann: section du pylore — enfouissement du bout duodénal supérieur — section duodéno - jéjunale — anastomose du bout distal du duodénum dans l'iléon à 15 centimètres de la valvule iléo-coecale — anastomose gastro-jéjunale pour établir la continuité du tube digestif. Nous avons laissé deux chiens, à titre de témoins, évoluer sans traitement. Ils moururent tous deux porteurs d'ulcères, conformément au résultat habituel. Les quatre autres furent soumis après l'opération à des injections quoti-

diennes de 2 cc³ 5 d'une solution de tryptophane à 2 pour cent et d'histidine à 4 pour cent. Ils furent sacrifiés dans des délais variables sans aucune lésion au niveau du tube digestif.

Voici nos résultats :

Chien CV4 : le 2 Décembre. *Opération. Dérivation duodénale à 20 cms du coecum.*

HG = 110 %
GR = 6.960.0000

Le 12 Décembre : *Etat somnolent, le chien prend du lait, selles diarrhéiques, Gaïac positif.*

HB = 90 %
GR = 4.900.000

Le 14 Décembre :

HB = 78 %
GR = 4.380.000

Le 16 Décembre : *Amaigrissement, diarrhées, Gaïac positif. Au microscope abondance de globules graisseux dans les selles.*

Le 20 Décembre : *Mort du chien, 18 jours après l'opération.*

Autopsie : *L'estomac est rempli de sang, 4 petits ulcères nummulaires sur la grande courbure. Lésions hémorragiques punctiformes sur le jéjunum couvert de mucus. Vésicule biliaire gonflée, voies biliaires perméables.*

Chien CV6 : Le 14 Décembre 1932 : *Opération, technique de Mann. Dérivation duodénale à 20 cms du coecum.*

HB = 115 %
GR = 6.200.000
GB = 10.900

Le 16 Décembre 1932 : *Bonnes suites opératoires, selles diarrhéiques, graisseuses. Gaïac négatif.*

HB = 90 %
GR = 5.800.000

Le 19 Décembre 1932 : *Le chien s'alimente normalement.*

HB = 90 %

GR = 6.000.000

GB = 12.700

Le 27 Décembre 1932 : *Même état. Amaigrissement notable.*

HB = 90 %

GR = 6.500.000

Gaïac positif dans les selles.

Le 5 Janvier 1933 : *Etat de dénutrition très accusé. Chien triste et somnolent. Selles liquides et graisseuses. Gaïac positif.*

HB = 80 %

GR = 5.300.000

Le 13 Janvier 1933 : (*un mois après l'opération*). *Même état.*

HB = 70 %

GR = 3.220.000

Le 17 Janvier 1933 : *Etat général défectueux. Gaïac négatif dans les selles.*

HB = 55 %

GR = 4.280.000

Le 23 Janvier 1933 : *Mort du chien* (5 *semaines après l'opération*).

Autopsie : *Ascite purulente et hémorragique ; les anses intestinales sont agglutinées par des adhérences autour de l'estomac. Foie énorme de dégénérescence graisseuse.*

Ulcère perforé *sur le versant jéjunal de l'anastomose gastro-jéjunale, gros comme une pièce de* 50 *centimes. Type calleux. Aucune lésion apparente sur le duodénum exclu.*

Examen histologique. Duodénum : *Les différentes couches de la paroi sont atrophiées. La musculeuse est très mince. La sous-muqueuse a totalement disparu. La muqueuse, de hauteur réduite, présente une infiltration marquée de type lymphocytaire avec extravasas sanguins* (*duodénite subaiguë du type atrophique*). *Les cellules glandulaires ont des dimensions nettement inférieures aux cellules normales de la muqueuse duodénale.*

Chien CV5 : Le 9 Décembre 1932 : *Opération, technique de Mann, dérivation duodénale à 15 cms du coecum.*

HG = 110 %
GR = 5.080.000

A partir du 13 Décembre 1932 : *Injection quotidienne sous-cutanée de* 2cc3,5 *d'Hémostra* (*tryptophane* 0 gr.025 — *histidine* 0 gr.050).

Le 16 Décembre 1932 :

HG = 110 %
GR = 5.150.000

Le 21 Décembre 1932 : *Chien vif et gai, mange avec appétit. Selles diarrhéiques, abondance de globules graisseux au microscope et mauvaise digestion des muscles. Gaïac négatif.*

HB = 100 %
GR = 5.350.000
GB = 11.000

Le 27 Décembre 1932 : *Amaigrissement notable. Gaïac négatif.*

HB = 100 %
GB = 13.100
GR = 4.560.000

Le 5 Janvier 1933 : *L'amaigrissement continue, mais le chien reste vif.*

HB = 50 %
GR = 3.220.000

Le 10 Janvier 1933 : *La cachexie s'accentue. Gaïac négatif.*

HB = 50 %
GR = 2.940.000

Le 20 Janvier 1933 : *Chien très affaibli. Etat cachectique. Gaïac négatif.*

HB = 50 %
GR = 2.360.000
GB = 11.600

On décide de sacrifier le chien (six semaines et un jour après l'opération).

Autopsie : *Etat anémique intense des muqueuses. Parfaite perméabilité des anastomoses duodéno-iléale et gastro-jéjunale, perméables à l'index.*

Les muqueuses gastrique, duodénale et jéjunale sont anémiques mais d'aspect tout à fait normal. Aucune trace macroscopique d'ulcération ou d'ulcère.

Le foie est de grandeur normale, la vésicule biliaire est atrophiée et sa lumière est obstruée par un calcul. Un autre petit calcul obture le canal cholédoque. Cependant traces de bile dans le duodénum.

Examen histologique : Duodénum : *Les différentes couches de la paroi sont nettement plus hautes que normalement (voir Pl. 4). Aucune lésion de jéjunite, La muqueuse est très haute (4 champs microscopiques ; hauteur normale : 2 champs). Les culs de sac glandulaires sont très profonds, les cellules y sont très serrées avec des mitoses. Les dimensions des cellules sont nettement supérieures aux dimensions habituelles.*

Foie : *Aspect normal, cellules vivantes et actives.*

Pancréas : *Normal.*

Vésicule biliaire : *Paroi vésiculaire réduite à un tissu scléreux avec infiltration discrète. Epithélium unistratifié dans lequel les glandes font absolument défaut et qui ne dessine plus qu'un ou deux replis tout à fait minimes. Les cellules ont conservé l'aspect normal avec de nombreuses cellules mucipares (aspect de cholécystite chronique).*

Chien CV7 : Le 21 Décembre 1932 : *Opération, technique de Mann. Dérivation duodénale à 20 cms du coecum.*

$$HB = 90\ \%$$
$$GR = 4.560.000$$

A partir du 22 Décembre : *Injection quotidienne sous-cutanée de* 2 cc3 5 *d'Hémostra.*

Le 27 Décembre : *Suites opératoires parfaites.*

HB = 100 %

GR = 6.200.000

Le 10 Janvier 1933 : *Etat général excellent. Chien gai. Selles liquides et graisseuses au microscope. Gaïac négatif.*

HB = 105 %

GR = 6.300.000

Le 27 Janvier 1933 : *Amaigrissement notable. Gaïac négatif.*

HB = 78 %

GR = 4.360.000

Le 8 Février 1933 : *Bon état général malgré l'amaigrissement. Le chien mange avec appétit.*

HB = 70 %

GR = 4.220.000

Le 27 Février 1933 : *Cachexie avancée. Chien somnolent. Gaïac négatif.*

HB = 60 %

GR = 2.960.000

On décide de sacrifier le chien (10 *semaines après l'opération*).

Autopsie : *Etat d'anémie avancé ; anastomose parfaitement perméables ; muqueuses gastrique, duodénale et jéjunale pâles, atrophiques. Aucune lésion inflammatoire et aucune trace macroscopique d'ulcération ou d'ulcère.*

Foie : *Dur et scléreux, résistant à la coupe.*

Vésicule biliaire : *Atrophique, contenant un conglomérat biliaire qui obstrue complètement sa lumière. Cholédoque atrésié, mais perméable. L'analyse chimique du calcul biliaire est faite suivant la technique de Deniges : pigments biliaires et cholestérine.*

Examen histologique : Duodénum et jéjunum : *Parois atrophiées ; aucune trace d'inflammation.*

Foie et Pancréas *d'aspect normal.*

Vésicule biliaire : *Paroi scléreuse et atrophique. Epithélium d'épaisseur très réduite, avec cellules mucipares nombreuses. Les culs de sac glandulaires prennent l'aspect de kystes mucipares* (*cholécystite chronique atrophique*).

Chien CV9 : Le 3 Février 1933 : *Opération, technique de Mann.*

HB = 120 %
GR = 6.520.000

A partir du 5, *piqûre quotidienne sous-cutanée d'Hémostra* (2 cc³ 5).

Le 18 Février 1933 : *Etat général excellent. Selles diarrhéiques. Gaïac négatif.*

HB = 75 %
GR = 4.900.000

Le 23 Février 1933 : *Le chien semble malade. Gaïac négatif.*

HB = 70 %
GR = 4.800.000

Le 26 Février 1933 : *Mort du chien* (23 *jour après l'opération*).

Autopsie : *Abcès péritonéal enkysté, dont le point de départ semble être l'anastomose duodéno-iléale. Aucune trace d'ulcère ou d'ulcération sur les muqueuses digestives qui sont d'aspect normal. Le foie est gros et mou. La vésicule biliaire est distendue. Les voies biliaires sont perméables.*

Chien CV10 : Le 14 Février 1933 : *Opération, technique de Mann.*

HB = 100 %
GR = 5.750.000

A partir du 16 Février : *Injection quotidienne sous-cutanée de* 2 cc³ 5 *d'Hémostra.*

Le 18 Février 1933 : *Bon état général, diarrhées, Gaïac négatif.*

Le 22 Février 1933 : *Gaïac négatif.*

HB = 75 %
GR = 4.600.000

Le 28 Février 1933 : *Gaïac négatif.*

HB = 70 %
GR = 4.200.000

Le 7 Mars 1933 : *Gaïac négatif.*

On sacrifie le chien, qui semble malade, somnolent et amaigri, (3 semaines après l'opération).

Autopsie : *Aucune lésion muqueuse sur tout le tractus digestif. Le foie est gros et mou (dégénérescence hépatique).*

Cette série d'expériences apparaît fort démonstrative. Il est un fait aujourd'hui bien établi : la dérivation des sucs duodénaux dans l'iléon, à 20 centimètres de la valvule iléo-coecale, provoque inéluctablement la formation d'un ou plusieurs ulcères gastro-duodénaux. Dans tous les cas, il se produit presque aussitôt un état inflammatoire aiguë de la muqueuse digestive qui se traduit cliniquement par l'apparition de sang dans les matières fécales dès la fin de la première semaine. Un des ulcères ne tarde pas à perforer, avant la fin de la quatrième semaine, rarement au cours de la cinquième. Nous avons laissé, comme contrôle supplémentaire, évoluer deux chiens sans traitement. Leur histoire est conforme à la règle. Le premier mourut au bout de 18 jours d'hémorragies avec 4 petits ulcères nummulaires sur la grande courbure et des lésions évidentes de jéjunite aiguë hémorragique. Le Gaïac était positif dans les selles 10 jours après l'opération. Le second succomba à la 5e semaine d'un gros ulcère perforé situé sur le versant jéjunal de l'anastomose gastro-jéjunale. Le Gaïac fût de même rapidement positif.

4 autres chiens, opérés de façon identique et soumis aux mêmes conditions de vie, reçurent chaque jour une injection sous-cutanées d'une solution de tryptophane et d'histidine (0 gr.025 de tryptophane ; 0 gr.050 d'hsitidine). La cachexie fût sensiblement moins rapide qu'à l'ordinaire. Cette thérapeutique, comme il fallait s'y attendre, ne put enrayer l'évolution de la dénutrition. Le sang (globules rouges et hémoglobine) s'appauvrit parallèlement à la cachexie. Mais, fait capital, à aucun moment on ne put déceler du sang dans les selles par la réaction de Gaïac. Ces quatre chiens furent sacrifiés dans des délais variables pour contrôler l'état de leur tube digestif. Deux évoluèrent normalement et moururent profondément anémiés. L'un 6 semaines, l'autre 10 semaines

après l'opération. A notre connaissance, aucun chien opéré avec la technique de MANN n'a pu dépasser aussi largement la limite habituelle de cinq semaines. Les deux autres furent sacrifiés 3 semaines après l'opération. La muqueuse du tube digestif de ces quatre chiens fût trouvée à l'autopsie macroscopiquement normale. L'anémie y était intense, mais il n'existait pas la plus petite trace de congestion muqueuse qui ne manque jamais dans les expériences de contrôle. Ces résultats nous autorisent, semble-t-il à affirmer que *l'injection d'une solution de tryptophane et d'histidine empêche à coup sûr l'apparition des ulcères gastro-duodénaux consécutifs aux opérations de dérivation duodénale.*

L'examen histologique des parois digestives offre un grand intérêt. Nous comptons dans l'avenir en éclaircir certains points à l'aide de technique appropriées. Nous avons été frappés, chez les chiens témoins, par l'atrophie considérable des différentes couches de la paroi. La musculeuse est très mince. La sous muqueuse disparaît et la hauteur de la muqueuse est réduite environ à la moitié de la hauteur normale. Un plus fort grossissement montre le faible volume des cellules glandulaires et l'abondance des cellules mucipares. Sur la fig. 2, Pl. 5, apparaît cette «maigreur des cellules. Par contre, chez les chiens qui ont reçu en injection les deux acides aminés, la hauteur des différentes couches de la paroi de muqueuse atteint le double de la hauteur normale. Les cellules apparaîssent hypertrophiées et leur volume dépasse notablement le volume normal (fig. 3, Pl. 5). Une autre remarque est digne d'intérêt. En plus de l'absence totale d'infiltrations lymphocytaires ou d'hémorragies que l'on observe chez les chiens porteurs d'ulcères peptiques, le peu d'abondance du *mucus* lié à une diminution des cellules muqueuses, est un fait qui mérite d'être approfondi. L'étude de *l'anémie* des chiens expérimentés est un côté du problème riche en enseignements. Cette anémie est du type secondaire et n'est pas consécutive aux suintements sanguinolents des ulcères puisqu'elle existe lorsque les chiens ne font pas de lésions hémorragiques. L'injection de tryptophane et d'histidine n'influence pas la marche progressive de la

chute sanguine. C'est une constatation qui ne doit pas nous étonner et qui n'infirme en rien la théorie de FONTES et THIVOLLE, qui fait du tryptophane et de l'histidine des acides aminés hématogènes. Les constituants protéiniques banaux qui composent avec ceux-là le groupement prosthétique et le groupement protéique de l'hémoglobine (la leucine par exemple), ne sont plus fournis par la digestion. Mais comme l'organisme peut les fabriquer de toutes pièces, cette technique permettra peut-être de déceler un autre facteur indispensable à l'hématopoïèse, dont les opérations de dérivation duodénale provoqueraient la carence.

B) — L'INJECTION D'UNE SOLUTION D'HISTIDINE SEMBLE SUSCEPTIBLE D'ENRAYER L'ÉVOLUTION DE L'ULCÈRE EXPÉRIMENTAL PAR DÉRIVATION DUODÉNALE.

Nous avons vu, dans la série d'expériences précédentes, que le tryptophane et l'histidine empêchaient l'apparition de l'ulcère expérimental par dérivation duodénale. Nous avons entrepris une nouvelle série de recherches pour nous fixer sur les suggestions et les objections que soulèvent ces résultats.

Il importe en effet de savoir si le rôle de ces deux acides aminés est bien spécifique, c'est-à-dire si le pouvoir d'assurer l'intégrité de la muqueuse digestive après la dérivation duodénale appartient bien à l'action propre des noyaux de ces acides aminés et non à la fonction amino-acide en général. Pour ce faire, nous devions soumettre les chiens expérimentés à des injections d'un autre acide aminé. Nous avons choisi tout d'abord la lysine. Si la lysine qui est un acide aminé non synthétisable n'empêche pas l'évolution de l'ulcère, nous serons fixé sur deux points : à savoir que le noyau de la lysine n'est pas en cause et que la fonction amino-acide n'est pas responsable de l'influence heureuse du tryptophane et de l'histidine. Ce résultat limitera singulièrement le problème.

Il était nécessaire également de se rendre compte de l'action respective de ces deux acides aminés (tryptophane et histidine).

Nous avons donc étudié sur les chiens opérés de dérivation duodénale le rôle de chacun de ces 3 acides aminés : tryptophane, histidine, lysine. Chaque série comporte ainsi 3 chiens. Nous ne voulons pas faire état de cette 2ème série d'expérience avant d'avoir acquis la certitude des faits par un grand nombre de résultats. Mais, dès à présent, il apparaît que l'histidine est seule susceptible de favoriser la résistance de la muqueuse digestive vis-à-vis du suc acide.

Un de nos chiens, opéré le 9 Juin, fût soumis à des injection quotidiennes de 1 cc.3 de la solution d'*histidine* à 4 %. Son évolution est comparable à celle des chiens qui reçurent le mélange tryptophane-histidine. Il est resté vif et gai, malgré un amaigrissement progressif. Fait capital, la réaction de Gaïac, pratiquée à maintes reprises sur les selles, a toujours été négative jusqu'ici (7 Juillet — 4e semaine).

2 chiens ont été soumis au traitement par le *tryptophane*.

L'un est mort 20 jours après l'opération. Dès le 8e jour, les selles étaient sanglantes, avec Gaïac fortement positif. La cachexie fût rapide, avec somnolence et inappétence. A l'autopsie, nous n'avons pas trouvé d'ulcère, mais des lésions typiques de jéjunite aiguë hémorragique.

L'autre chien, mis au tryptophane, a été opéré le 13 Juin. Le 20 Juin, ses selles étaient sanglantes avec une réaction de Gaïac fortement positive, et les examens répétés ont jusqu'ici toujours fait déceler du sang. Son évolution clinique est identique à celle des chiens soumis à aucun traitement, et qui meurent régulièrement d'ulcères : somnolence, inappétence, dénutrition rapide. Nous aurons sans aucun doute la vérification prochaine de nos présomptions.

Un autre chien reçoit dpuis 3 semaines des injections de *lysine* à 4 %. Ses selles furent sanglantes dès le 8e jour après l'opération et le sont restées depuis.

Nous continuons, avec WEISS, l'expérimentation avec d'autres séries de chiens. Ces premiers résultats fournissent déjà des indications précieuses. L'expérience que nous avons de l'évolution clinique des chiens après dérivation duodénale montre que l'apparition de sang dans les selles dès les premiers jours est un symptôme pathognomonique de la maladie ulcéreuse. Seul, le chien qui reçoit des injections d'histidine présente un Gaïac négatif après 4 semaines. Il est déjà permis de penser que, dans ce cas, l'histidine a enrayé l'évolution de l'ulcère expérimental. En revanche, le tryptophane et la lysine n'apparaissent pas capables d'assurer dans les mêmes conditions l'intégrité de la muqueuse digestive.

C). — INFLUENCE DES INJECTIONS DE CERTAINS ACIDES AMINÉS (TRYPTOPHANE, HISTIDINE, LYSINE), SUR LA CICATRISATION DE PLAIES ARTIFICIELLES DE LA MUQUEUSE GASTRIQUE.

Nous avons vu que les injections de tryptophane et d'histidine empêchaient chez le chien l'apparition des ulcères par dérivation duodénale. L'histidine, par la suite, s'est révélée capable d'assurer seule ce résultat. Par ailleurs, nous avons obtenu des guérisons cliniques rapides d'ulcères chroniques chez des malades traités uniquement par des injections de ces acides aminés. Conformément à nos constatations expérimentales, l'histidine paraît en pathologie humaine donner à elle seule des résultats comparables au mélange histidine-tryptophane. Ainsi l'histidine semble susceptible d'assurer *expérimentalement* la résistance de la muqueuse gastro-jéjunale vis-à-vis des sucs digestifs. *Cliniquement*, elle exerce une action sédative remarquable sur la crise ulcéreuse.

Nous avons entrepris une série de recherches pour tenter d'élucider le mode d'action de cet acide aminé. Deux ordres de faits sont à considérer dans les processus de guérison d'un ulcère gastro-duodénal. L'un tient à la faculté de cicatrisation des cellules de la muqueuse, l'autre à la résistance cellulaire contre le suc gas-

trique acide. Cicatrisation et immunité peuvent d'ailleurs être deux phénomènes liés à la même cause autant que justifiables de la même thérapeutique. Nous ne voulons pas insister sur cette partie importante de la question qui reste encore aujourd'hui mystérieuse. Pour éclairer le premier point, nous avons étudié avec WEISS l'influence respective de l'injection de ces acides aminés sur la vitesse de cicatrisation de brêches muqueuses gastriques, artificiellement créées chez le chien.

La muqueuse gastrique se régénère après résection partielle. Louis MICHON et MAGROU ont étudié ce phénomène en 1924, particulièrement du point de vue histologique. Ils ont assisté à la réparation progressive de la plaie. Mais cette cicatrisation leur est apparue plus longue que nous l'avons constatée, puisqu'elle n'est complète dans leurs expériences qu'au bout de 7 mois avec une brêche large comme une paume de main. Nous avons eu l'impression, dans nos cas, que la vitesse de cicatrisation est beaucoup plus rapide.

Nous avons adopté, pour ce faire, une technique très simple. On incise l'estomac par sa face antérieure et on éverse par cette ouverture antérieure la muqueuse de la face postérieure. On y prélève un lambeaux muqueux. La région captée correspond à la muqueuse fundique. Le décollement est relativement aisé et les dimensions de la partie excisée peuvent être ainsi identiques dans tous les cas. Cette technique évite toute rétraction cicatricielle au niveau de la suture et permet de juger avec le minimum d'erreur les progrès de la cicatrisation de la brêche. Dans une première série, nous avons réalisé des plaies dont les dimensions étaient semblables à celles d'une pièce de 5 francs; nous avons ensuite effectué des pertes de substances plus étendues. Un chien fût conservé à titre de témoin; deux reçurent des injections quotidiennes d'une solution d'histidine à 4 %, trois des injections de tryptophane à 2 %; un fût soumis au mélange tryptophane et histidine, un autre à la lysine et le dernier au mélange tryptophane, histidine, lysine. Les chiens furent tous sacrifiés 15 jours après l'opération, soit après avoir reçu 14 piqures. L'estomac fût ouvert

et lavé ; la plaie fût mesurée dans ses deux plus grandes dimensions et photographiée. Une étude histologique de la muqueuse et des parois de la brêche complète l'examen.

Chien 238. — Le 24 Avril : opération. Incision de la face antérieure de l'estomac et prélèvement sur la face postérieure, dans la région fundique, d'un lambeau muqueux circulaire gros comme une pièce de 5 francs.

On laisse le chien évoluer sans traitement spécial, à titre de témoin.

Le 9 Mai : (15 jours après l'opération) autopsie du chien. Il reste une plaie rectangulaire de 12 mm × 7 mm. Aspect normal de la muqueuse, les plis convergent autour de la plaie.

Chien 237. — Le 21 Avril : opération, même technique. Brèche muqueuse grosse comme une pièce de 5 francs.

On fait au chien, pendant la durée de l'expérience, une piqûre quotidienne de 1 cc^3 de la solution d'*histidine* à 4 %.

Le 5 Mai : autopsie du chien après 14 piqûres. Il subsiste une plaie de 13 mm × 10 mm. Aspect normal de la muqueuse gastrique, plis non épaissis.

Chien 236. — Le 19 Avril : prélèvement sur la face postérieure de l'estomac, après incision de la paroi antérieure d'un lambeau muqueux dont les dimensions sont égales à celles d'une pièce de 5 francs.

Le chien est soumis pendant la durée de l'expérience à des injections quotidiennes de 1 cc^3 de la solution de *tryptophane* à 2 %.

Le 3 Mai : autopsie du chien, après 14 piqûres. Il subsiste une petite perte de substance de 3 mm × 7 mm. Prolifération marquée des plis de la muqueuse gastrique, qui forment des bourrelets serrés. Ces plis surplombent la plaie et la masquent en partie. Le fond de la plaie est nettement plus épais que dans les cas précédents.

Chien 392. — *Le 27 Avril :* prélèvement d'un lambeau muqueux avec la même technique, gros comme une pièce de 5 francs.

Le chien est soumis à des injections de 1 cc³ de la solution d'*histidine* à 4 %.

Le 11 Mai : Autopsie du chien. Il reste une plaie triangulaire de 8 cc × 13 cc. Plis non épaissis. Le fond de la plaie est mince.

Chien 240. — *Le 3 Mai :* Par la même technique, on effectue une plaie muqueuse grosse comme une pièce de 5 francs sur la face postérieure de l'estomac et une autre sur le bord supérieur de l'incision gastrique au niveau de la face antérieure.

On administre au chien des piqûres quotidiennes de 2 cc.³ de la solution de *tryptophane* à 2 %.

Le 10 Mai : Le chien meurt d'hémorragie intestinale, après 7 piqûres. La plaie de la face antérieure est complètement cicatrisée. Celle de la face postérieure est réduite aux dimensions suivantes : 12 mm × 9 mm. Les plis semblent plus élevés que normalement. Le fond de la plaie est très épaissi.

Chien 241. — *Le 10 Mai :* Opération. On prélève sur la face postérieure de l'estomac 2 lambeaux jointifs gros chacun comme une pièce de 5 francs. L'ensemble réalise une plaie dont les dimensions approchent une petite paume de main.

On soumet le chien à des injections quotidiennes de 2 cc³ de la solution de *tryptophane* à 2 %.

Le 24 Mai : Autopsie du chien. A l'autopsie, la brèche muqueuse est considérablement réduite : 13 mm × 8 mm. Prolifération des plis de la muqueuse gastrique qui surplombent la plaie.

Chien 242. — *Le 11 Mai :* Prélèvement d'un lambeau muqueux supérieur aux dimensions d'une pièce de 5 francs.

On soumet le chien à des injections quotidiennes d'une solution de *lysine* à 4 %.

Le 25 Mai : Autopsie du chien. Il subsiste une large ulcération de 30 mm × 15 mm. L'aspect de la muqueuse gastrique est normal.

Chien 243. — Le 20 Mai : Prélèvement d'un lambeau muqueux dont les dimensions approchent celles d'une paume de main.

On administre au chien une injection quotidienne de 2 cc³ 5 d'une solution de *tryptophane et d'histidine*. (Hémostra).

Le 3 Juin : Autopsie du chien. Il reste une plaie muqueuse rectangulaire de 20 mm × 10 mm. Prolifération des plis et épaississement notable de la paroi.

Chien 244. — Le 29 Mai : Prélèvement d'une portion de muqueuse et de musculeuse grosse comme une paume de main.

On soumet le chien à des injections quotidiennes d'une solution de *tryptophane, d'histidine et de lysine* (2 cc³ 5 d'Hémostra et 1 cc³ de lysine).

Le 12 Juin : Autopsie du chien. Il subsiste une plaie rectangulaire de 15 mm × 6 mm. Les plis de la muqueuse gastrique sont gros et serrés. La paroi semble épaissie.

Chez le chien témoin, la plaie était réduite en 15 jours à la moitié de ses dimensions initiales. Le fond de la plaie était mince et souple ; les plis radiés de la muqueuse gastrique d'apparence normale. Nous avons constaté à l'examen histologique que la plaie s'étendait en profondeur jusqu'à la musculeuse. La réparation apparaissait fort active ; son fond avait l'aspect classique du bourgeon charnu avec de nombreuses néoformations vasculaires et une infiltration importante avec des polynucléaires et des histiocytes. Dans le fond de la muqueuse qui borde l'ulcération, les tubes canaliculaires sont nets, séparés par un chorion très distinct. La muqueuse s'y régénère en une lame épithéliale riche en caryocinéses, sans culs de sac sécréteurs.

Grosso modo, l'histidine et la lysine n'ont eu aucune action sur la vitesse de cicatrisation de la plaie comme sur l'aspect de la

muqueuse. Mis à part les écarts individuels, les dimensions des ulcérations étaient identiques à celles du chien témoin. La muqueuse gastrique des chiens soumis à des injections d'histidine présente cependant des modifications importantes. Les cellules glandulaires ont un volume supérieur au volume normal. Les granulations nombreuses témoignent d'une intense activité. Les cellules à mucus se raréfient. Cette hypertrophie cellulaire fait disparaître totalement la dispositions canaliculaire et les cellules apparaîssent sans limites distinctes, serrées les unes contre les autres Les capillaires y sont en outre largement dilatés.

D'autre part, le tryptophane a exercé une action manifeste sur la vitesse de cicatrisation. Chez le chien 236 par exemple, la plaie opératoire était réduite à une petite perte de substance de 7 mm sur 3 mm. Chez le chien 240, une des plaies était complètement cicatrisée après 7 piqûres. Le fait le plus frappant est l'énorme prolifération des plis de la muqueuse fundique, formant partout des bourrelets serrés qui surplombent et masquent la plaie. Le fond de la plaie était tomenteux et sa paroi sensiblement épaissie. L'association tryptophane-histidine ne donne pas de résultats supérieurs à ceux obtenus avec le tryptophane seul. L'adjonction de lysine ne permet pas non plus de conclure à une accélération de la cicatrisation.

L'image histologique vient à l'appui des résultats macroscopiques constatables après les injections de tryptophane. L'aspect habituel de la muqueuse gastrique ne se retrouve plus. Les cellules sont manifestement plus grosses et bourrées de nombreux grains sécréteurs. Les tubes canaliculaires deviennent ainsi invisibles et le chorion disparaît entre elles. Ces modifications de structure de la muqueuse gastrique après traitement au tryptophane sont encore plus accusées qu'après les injections d'histidine.

En résumé, l'injection d'une solution d'histidine ou de lysine est inactive sur la vitesse de régénération de plaies artificielles de la muqueuse gastrique. Le tryptophane accélère cette cicatrisation et provoque une hypertrophie marquée des cellules de la muqueuse gastrique. Il convenait d'envisager, avant d'aller plus

loin, le problème sous cet angle. Mais la cicatrisation d'une plaie artificielle et la guérison d'un ulcère peptique sont deux phénomènes bien distincts l'un de l'autre. Les résultats que nous a fournis cette étude de la régénération d'ulcérations artificielles ne donnent pas sur le mode d'action de ces acides aminés des renseignements intéressants. Le tryptophane est un facteur indispensable de la vie cellulaire, et on peut s'expliquer que sous son influence la cicatrisation soit accélérée et la paroi gastrique épaissie. L'histidine de son côté provoque également une hypertrophie cellulaire. Mais dans le fait de la résistance de la paroi muqueuse aux sucs digestifs, l'action doit être toute autre et l'histidine y joue un rôle de premier plan.

D). — INFLUENCE DE CERTAINS ACIDES AMINÉS NON SYNTHÉTISABLES SUR LA SÉCRÉTION GASTRIQUE.

Un autre point méritait d'être immédiatement éclairci. L'heureuse influence de l'injection de ces acides aminés (tryptophane et histidine) sur l'évolution des ulcères risquait de n'être que secondaire, après action directe sur la sécrétion gastrique. Il importait donc de rechercher expérimentalement le rôle de ces acides aminés sur l'acidité gastrique. Nous avons eu recours à l'Homme pour cette partie de nos recherches ; les tubages répétés sont facilement réalisables en clinique et donnent le minimum d'erreur. Dans un premier temps, nous avons injecté des acides aminés à des malades qui s'étaient avérés non ulcéreux. Nous avons pu ainsi nous rendre compte de l'influence respective du tryptophane et de l'histidine. Nous avons étudié également l'action du glycocolle, qui est un acide aminé banal, pour nous assurer que la fonction amine ne pouvait être en cause.

Dans un deuxième temps, nous avons avec la même technique recherché le retentisement de l'injection de tryptophane ou d'histidine chez des malades porteurs d'ulcères. Les deux tableaux suivants condensent nos résultats. L'abrévation A L cor-

respond à l'acidité libre ; A T à l'acidité totale. Nos dosages après repas d'EWALD, ont été fait en double pour écarter toute erreur.

Tableau 1. — Influence de l'injection de tryptophane, d'histidine et de glycocolle sur l'acidité gastrique de malades non ulcéreux. Tous ces malades ont reçu 12 piqûres d'acide aminé. Le second dosage a été effectué 15 jours après le premier, dans les mêmes conditions. Pendant le traitement, les malades furent soumis à un régime ordinaire.

	A.L.	A.T.	12 piqûres	A.L.	A.T.
A). — *Tryptophane.* —					
Cancer du poumon	1,99	2,36		1,64	2,56
Ptose gastrique	2,84	3,65		1,46	2,16
Gastrite éthylique	1,66	2,19		1,60	2,16
Gastrite hyperchlorhydrique.....	2,73	3,35		2,56	3,15
B). — *Histidine.* —					
Aérophagie	2,01	2,92		1,60	2,35
Rhumatisme chronique	1,10	1,64		0,90	1,46
Gastrite hyperchlorhydrique (Syphilis).....	2,16	2,92		2,16	2,92
C). — *Glycocolle.* —					
Angine, néphrite	0,73	1,46		0,55	1,28
Rhumatisme chronique	0,73	1,42		0,66	1,46
Ptose gastrique	0,51	1,24		0,47	1,17

Tableau 2. — Tous ces malades, porteurs d'ulcères gastrique ou duodénal, ont reçu 21 piqûres d'un des acides aminés expérimenté ou de leur mélange. Ils n'ont suivi aucun traitement ad-

juvant et eurent une alimentation très large. Les dosages furent effectués, après repas d'EWALD, avant et après le traitement.

Tryptophane et histidine	A.L.	A.T.	21 piqûres	A.L.	A.T.
Ulcère petite courbure	1,13	1,74		0,90	1,65
Ulcère petite courbure	1,31	2,19		0,37	1,28
Ulcère juxta-pylorique	3,11	3,61		2,56	3,21
Ulcère pylorique, ulcère peptique	1,82	2,32		1,10	1,68
Ulcère duodénal, ulcère peptique	2,58	3,37		0,80	1,17
Tryptophane.					
Ulcère juxta-cardiaque	1,20	2,73		1,17	1,93
Ulcère petite courbure	1,82	2,84		2,01	2,77
Ulcère duodénal	1,66	2,04		1,66	2,04
Histidine.					
Ulcère petite courbure	1,17	1,74		1,31	1,74
Ulcère duodénal	1,82	2,68		1,17	2,40
Ulcère duodénal	1,82	2,92		1,13	1,64
Ulcère duodéno-pylorique	1,17	1,93		0,55	0,73
Ulcère petite courbure	2,01	2,77		1,17	2,40

Il convient d'interpréter très prudemment ces résultats. Le séjour à l'hôpital, une nourriture meilleure, la suppression des habitudes alcooliques, le repos et le calme sont autant de facteurs qui peuvent entrer en ligne de compte dans les améliorations constatées. Cependant, une longue pratique des tubages nous a montré que si, dans ces cas, les symptômes cliniques s'amélioraient, le taux de l'acidité gastrique n'était que peu influencé par le régime d'hôpital. Toutes choses égales d'ailleurs, nos résultats sont

valables. L'analyse des chiffres cités plus haut démontre que l'injection d'un acide aminé, que ce soit le tryptophane, l'histidine ou le glycocolle, n'exerce aucune action sur l'acidité gastrique lorsqu'il s'agit de malades non ulcéreux. Nous avons constaté en outre, dans les cas de gastrite hyperchlorhydrique, d'alcoolisme, de ptose ou d'aerophagie, que le tryptophane et l'histidine n'avaient également aucune influence notable sur les symptômes cliniques, physiques ou fonctionnels. Les douleurs, les renvois acides, les digestions pénibles persistent. Le poids comme le nombre des globules rouges et le taux de l'hémoglobine se maintiennent au même chiffre.

Chez les ulcéreux, outre l'influence clinique sur laquelle nous reviendrons, on assiste dans la plupart des cas à une chute légère ou importante de l'acidité gastrique. Lorsqu'on cherche à déceler l'action respective du tryptophane et de l'histidine, on s'aperçoit que le tryptophane reste manifestement sans effet. L'histidine au contraire se montre à elle seule susceptible de faire varier le taux de l'acidité dans les mêmes proportions que le mélange tryptophane-histidine.

Nous voyons ainsi qu'aucun des acides aminés en question n'exerce normalement une influence sur le taux de l'acidité gastrique. Les injections de tryptophane, d'histidine ou de glycocolle n'ont eu aucun retentissement chez les individus dont le tube digestif s'était révélé exempt d'ulcères, mises à part des variations insignifiantes que le repos et le régime d'hôpital viennent expliquer. La chute de l'hyperacidité gastrique consécutive à l'acidaminothérapie dans le cas d'ulcéreux ne peut donc être que secondaire à l'amélioration ou à la guérison de l'ulcère. Cette heureuse influence revient à l'histidine.

Nous avons relaté au cours de ce chapitre les expériences qui nous ont permis de contrôler les conclusions auxquelles avaient abouti nos recherches sur la pathogénie de l'ulcère expérimental par dérivation duodénale. Cette opération empêche indiscutablement la digestion des albumines et entraîne, entre autres consé-

quences, une carence totale en acides aminés non synthétisables. Nous avons pu démontrer que la *carence en histidine* est susceptible de favoriser l'apparition des ulcères peptiques puisque l'injection d'une solution d'histidine s'avère capable d'éviter l'ulcère. Cherchant à élucider le mode d'action de cet acide aminé, nous avons été amené à conclure que n'étaient pas directement en cause une influence sur la vitesse de la cicatrisation ou un rôle modérateur sur la sécrétion acide de l'estomac. Sans vouloir donner à ces résultats une valeur que leur petit nombre et les délais d'observation trop courts ne permettent pas encore d'apprécier définitivement, il nous est cependant loisible d'émettre l'hypothèse qu'*une carence en histidine, consécutive à la dérivation duodénale, est la cause de l'ulcère expérimental.*

Existe-t-il un lien entre l'ulcère expérimental obtenu chez le chien par dérivation du cours des sécrétions digestives et l'ulcère chronique gastro-duodénal que l'on observe en clinique? La similitude des lésions macroscopiques et histologiques, l'identité des évolutions cliniques sont des arguments impressionnants qui plaident en faveur d'une parenté pathogénique, que beaucoup d'auteurs n'ont pas voulu reconnaître. Pour résoudre ce problème d'un intérêt capital, nous avons cherché à nous rendre compte de la valeur de cette thérapeutique en pathologie humaine. Nous avons étudié méthodiquement chez des malades ulcéreux l'influence des acides aminés en cause. Ces recherches font la matière du chapitre suivant, où la clinique vient heureusement confirmer l'expérimentation.

CHAPITRE IV.

TRAITEMENT DES ULCÈRES GASTRO-DUODÉNAUX CHEZ L'HOMME PAR LES INJECTIONS D'ACIDES AMINÉS (TRYPTOPHANE, HISTIDINE).

On ne s'aventure pas dans le domaine périlleux de la thérapeutique des ulcères gastro-duodénaux sans s'exposer aux mêmes et inflexibles critiques. Le caractère délicat de la question tient à la nature de cette maladie dont la caractéristique dominante est d'évoluer par *poussées douloureuses spontanément curables*. GUTMANN, à juste titre, s'est élevé contre l'ancienne et classique conception de l'ulcère, considéré comme une ulcération chronique sans tendance à la cicatrisation. Il a proposé une formule nouvelle qui réunit actuellement la plupart des gastro-entérologues et satisfait aux constatations cliniques : «trouble encore inconnu du trophisme ou du métabolisme, se traduisant par une ulcération gastrique qui évolue par poussées, guérit souvent spontanément à la suite de cette poussée et qui, par ses répétitions, tend à devenir permanente». On comprend dès lors avec quelle prudence il convient d'interpréter les résultats de toute tentative thérapeutique et avec quel esprit critique on doit en juger définitivement l'efficacité.

Aucun des trois critères habituels de la guérison ne permet de l'affirmer. La disparition des douleurs, l'effacement spontané des signes radiographiques, la cicatrisation même, appartiennent indéniablement au cycle évolutif normal de la maladie. Seul le recul du temps autorise à apprécier sans erreur tout résultat favorable. Mais la rétrocession des signes physiques et fonctionnels au début d'une crise sous l'influence d'un traitement, l'absence de récidives, sont des tests relatifs de guérison qu'il est permis d'en-

registrer. Mis à part le traitement médical classique, qui garde encore tous ses droits, de nombreuses méthodes thérapeutiques, d'inspiration diététique ou biologique, ont été proposées contre l'ulcère et reflètent les idées actuellement en cours en pathologie générale. Toutes comptent à leur actif des succès brillants, mais leur réputation s'émousse à l'épreuve du temps pour les raisons que nous venons d'énoncer. Citons, parmi les plus notoires, la méthode de SIPPY, le régime albumineux de LENHARTZ, le régime gras de COLEMAN, le régime déchloruré préconisé par AMBARD, la cure de fruits. Dans un autre ordre d'idées, le traitement antisyphilitique, la radiothérapie, la protéinothérapie, l'insulinothérapie, les injections d'extrait parathyroïdien ou de pepsine, plus récemment encore la mucine gastrique, ont fourni aux auteurs qui les ont employées des statistiques excellentes. La multiplicité de ces traitements, leur efficacité relative laissent sceptique et rendent la tâche plus lourde à celui qui vient proposer un nouvel essai de thérapeutique des ulcères gastro-duodénaux au moyen d'injections de certains acides aminés.

Ce traitement s'appuie sur des résultats expérimentaux indiscutables. L'histidine et le tryptophane évitent à coup sûr chez le chien l'apparition des ulcères après dérivation duodénale. Nous avons cherché à nous rendre compte de l'influence de l'injection de ces acides aminés chez des malades porteurs d'ulcères.

Sans faire un choix spécial, nous avons soumis depuis le début de l'année tous les ulcéreux qui ont passé dans notre service au traitement par les acides aminés. Tous les malades, dont beaucoup étaient jusqu'alors à un régime strict, ont suivi pendant le traitement un régime alimentaire très large, avec viandes et légumes. Aucune médication adjuvante n'a été prescrite. Nous ne faisons état que des observations d'ulcéreux arrivés à l'hôpital au début d'une crise douloureuse ou de ceux qui ont pu être déjà observés depuis un temps assez long.

A). — INJECTION D'UNE SOLUTION DE TRYPTOPHANE ET D'HISTIDINE.

Dans cette première série d'observations, tous les malades ont été traités de façon identique. Alimentation normale et abandon de tout régime alimentaire anti-ulcéreux. Comme unique thérapeutique, en général, 20 piqûres sous-cutanées d'une solution de tryptophane à 2 % et d'histidine à 4 % (Hémostra) à raison de 5 cc^3 par jour. La dose totale injectée correspond à 2 grammes de tryptophane et 4 grammes d'histidine.

Nous indiquons sommairement les points intéresants des observations: durée habituelle de la crise, tubage gastrique, examen radiographique, analyse des selles, avant et après le traitement. Le jour de la disparition définitive des douleurs ou des vomissements est soigneusement noté.

Observation N° 1 : Ulcère de la petite courbure.

M. W. Louis, célibataire, ferblantier, 26 ans, est admis à l'hôpital le 17. 2. 33, pour douleurs après les repas dans la région épigastrique avec vomissements.

Depuis 6 ans, le malade souffre de l'estomac. Les douleurs surviennent régulièrement une demi-heure après chaque repas et cessent après vomissements. Les crises douloureuses durent une huitaine de jours et reviennent régulièrement après 6 semaines. Le malade a eu une fois du sang dans les selles.

La crise douloureuse qui l'a conduit à l'hôpital a débuté depuis 3 jours. Inappétence. Amaigrissement. Constipation.

Poids: 64 k°800. *Gaïac négatif dans les selles.*

Tubage gastrique après repas d'Ewald. Acide libre 1,31.
Acide total 2,20.

Examen radiographique (20. 2. 33). *Niche au-dessus de l'angle de la petite courbure. Région prépylorique et pylorique très contractée et douloureuse. Evacuation gastrique à 2 heures.*

Diagnostic: *ulcère pénétrant de la petite courbure. Petit ulcère prépylorique probable.*

Traitement : *le malade est soumis, à partir du 24. 2. 33, à des piqûres quotidiennes d'une solution de tryptophane et d'histidine* (5 cc³ *par jour — histidine* 0 gr.10 — *tryptophane* 0 gr.05).

Les douleurs disparaissent complètement à la quatrième piqûre. Le malade est particulièrement frappé par un appétit exigeant et par une digestion parfaite qui lui permet une alimentation normale et complète.

Le 9. 3. 33 : *Poids* 68 k° 200 (*gain de poids de* 3 k° 400 *en 2 semaines*).

Tubage : Acide libre 0,47,

Acide total 0,98,

Examen radiologique le 10. 3. 33 : *La niche au-dessus de l'angle de la petite courbure n'est plus que faiblement reconnaissable en décubitus abdominal. En position debout, l'angle de la petite courbure est légèrement rétracté.*

On arrête le traitement après 25 piqûres (*Tryptophane* 1 gr.25, *histidine* 2 gr.5).

Le 27. 3. 33 : *Tubage A. L.* 0 ; *A. T.* 0,55. *Poids* 71 k°500.

Examen radiographique : *la petite courbure ne montre plus de déformation. Estomac légèrement allongé ; évacuation gastrique en* 3 *heures.*

Le 29. 3. 33 : *Tubage après histamine : A.L.* 0,37 ; *A.T.* 1,28.

Le 17. 4. 33 : *Le malade mène une vie normale et supporte toute alimentation.*

Poids : 73 k°200.

Nous avons revu le malade le 15 *juin. Son état général est parfait, il ne souffre plus du tout de l'estomac.*

Observation N° 2 : Ulcère de la petite courbure.

M. S. C., 64 ans, entre à l'hôpital le 11. 1. 33, *pour douleurs gastriques intolérables.*

Depuis Août 1932, *le malade ressent des douleurs épigastriques qui irradient en ceinture une heure après les repas. Renvois acides, brûlures, vomissements. La crise douloureuse dure une dizaine de jours avec rémission pendant quelques semaines. Depuis*

quelque temps, les symptômes se sont aggravés. Inappétence. Constipation. Amaigrissement de 2 kilos depuis Octobre.

Gaïac négatif dans les selles. Poids : 64 k°800.

Tubage : A. L. 1,13 ; *A. T.* 1,74.

Examen radiographique : *Grosse niche sur la petite courbure avec périgastrite.*

Gastrophtotographie : *Image typique d'ulcère gastrique.*

A partir du 17. 1. 1933, *on soumet le malade, sans aucune médication adjuvante et avec une alimentation normale et abondante, à des injections de tryptophane et d'histidine (Hémostra* 5 cc³ *par jour).*

A la troisième piqûre, les douleurs cessent complètement.

A la quinzième piqûre, l'état général est excellent, les digestions parfaites, sans douleurs. Le malade, qui se sent guéri, veut rentrer à toute force chez lui. Nous n'avons pu lui faire une radiographie de contrôle. Il n'a plus souffert depuis ce traitement.

Observation N° 3. Ulcère duodénal.

M. M. Joseph, 50 *ans, cultivateur, entre à l'hôpital le* 29. 5. 33. *Depuis* 1928, *le malade a des douleurs gastriques deux heures après les repas, avec vomissements et brûlures, calmées par l'ingestion d'aliments. La crise douloureuse dure un mois. Le* 14 *Mai, le malade a ressenti subitement une douleur en coup de poignard 2 heures après le repas. Après un traitement d'attente, le medecin l'envoie à l'hôpital.*

Examen : malade amaigri. Poids : 55 k°. *Gaïac positif dans les selles.*

Tubage : A. L. 3,11 ; *A. T.* 3,61.

Examen radiographique (le 31. 5. 33) : *Ulcère duodénal typique avec périduodénite. Retard de l'évacuation gastrique ; reste gastrique après* 7 *heures.*

Traitement : *Piqûre quotidienne de tryptophane, d'histidine et de lysine* (10 *cg. de tryptophane,* 20 *cg. d'histidine,* 20 *cg de lysine). Les douleurs cessent à la quatrième piqûre. Appétit exigeant et digestion normale. Le Gaïac est négatif.*

Le 19. 6. 33 : 21 *piqûres. Etat général excellent. Aucune douleur.*

Poids : 58 k°300.

Tubage : A. L. 2,56 ; *A. T.* 3,21.

Examen radiographique : *Plus de trace d'ulcère duodénal. Incisure spasmodique sur la partie inférieure du bulbe. Evacuation gastro-duodénale en 3 heures.*

Observation N° 4. Ulcère duodénal.

Monsieur A. Auguste, 32 ans, manœuvre, entre à l'hôpital, le 19. 12. 1932, *pour douleurs gastriques.*

Depuis 6 ans, douleurs épigastriques 3 heures après les repas, calmées par l'ingestion d'aliments. Douleur transfixiante remontant entre les deux omoplates. Renvois acides, brûlures, vomissements. Les crises douloureuses durent 15 jours au début, mais depuis deux ans le malade souffre environ pendant deux mois. Rémissions de 3 mois. Inappétence, constipation, amaigrissement (11 k°).

Exacerbation des symptômes.

Examen : Poids 69 k°. *Gaïac négatif.*

Tubage : A. L. 0,55 ; *A. T.* 1,06.

Examen radiographique (21. 12. 32) : *Estomac allongé, haute couche d'hypersécrétion, hyperpéristaltisme. Bulbe duodénal complètement déformé, avec profonde incisure sur le bord droit et petite dépression sur le bord gauche. Evacuation gastro-duodénale en 2 heures.*

Diagnostic : ulcère duodénal.

Le malade reçoit 20 piqûres d'Hémostra. Les douleurs cessent complètement à la septième piqûre et ne sont plus reparues. Alimentation normale ; aucune autre médication. Le poids reste stationnaire.

Le 20. 1. 33 : *Tubage : A. L.* 1,64 ; *A. T.* 2,36.

Examen radiographique : *Estomac allongé, avec haute couche d'hypersécrétion. Le bulbe duodénal n'est plus que légèrement déformé. Evacuation gastro-duodénale en 3 heures 1/2.*

Observation N° 5. Ulcère duodénal.

Monsieur A...., 45 ans, souffre de l'estomac par intermittences depuis l'âge de 23 ans. Aérophagie. Renvois acides. Douleurs tardives calmées par l'ingestion d'aliments. Ces périodes douloureuses sont séparées par des intervalles sans aucun trouble. Pendant cette longue période, régime alimentaire et poudre calmante, sans aucun effet sur l'évolution clinique.

Examen radiographique (le 5 Mai 1933): *Estomac hypertonique, petite courbure régulière. Le bulbe duodénal présente une forme typique en trèfle. Sur certaines radiographies il reste, après évacuation bulbaire, une tache suspendue, surmontée d'une bulle d'air, (niche ulcéreuse) de la taille d'une lentille.*

Traitement: *Le malade reçoit, avec une alimentation très large, 26 piqûres d'Hémostra. Sensation d'euphorie nette dès la sixième piqûre et disparition de toute douleur tardive.*

Examen radiologique (12. 6. 33): *Le bulbe duodénal garde la forme en trèfle, mais avec prédominance de l'incisure du bord supérieur. Par contre, la niche ulcéreuse n'est plus visible dans les images d'évacuation bulbaire.*

Observation N° 6. Ulcère duodénal, ulcère peptique.

Monsieur E.... Jules, garçon de café, 36 ans.

Depuis 1930, douleurs tardives intermittentes dans la région épigastrique. On diagnostique un ulcère duodénal, traité par une gastro-entérostomie. Rémissions pendant un an. Depuis 1932, nouvelles crises douloureuses sans rémissions. Les douleurs surviennent une heure 1/2 après les repas et sont calmées par l'ingestion d'aliments. Douleurs nocturnes violentes qui empêchent tout sommeil. Inappétence, vomissements, constipation, selles sanglantes. Amaigrissement, qui le fait envoyer à l'hôpital comme suspect de tuberculose.

Examen: Malade très amaigri. Poids: 57 k°200. *Gaïac fortement positif dans les selles.*

Tubage: A. L. 2,58; *A. T.* 3,37.

Radiographie le 10. 2. 33. *Evacuation par le pylore et le duo-*

dénum, qui est très irrégulier (ulcère duodénal). 2°) par l'anse jéjunale anastomosée qui fonctionne bien, mais qui présente une saillie sur son bord droit (ulcère peptique).

Traitement: *Hémostra* 5 cc³ *par jour. A la cinquième piqûre le Gaïac devient négatif; les douleurs très violentes, en particulier la nuit, ont disparu. Plus de vomissements ni de diarrhées. Il subsiste une certaine lourdeur digestive et une constipation opiniâtre.*

Le 2. 3. 33: *On suspend le traitement après 20 piqûres. Le malade se sent guéri, alors qu'il souffrait continuellement depuis un an.*

Poids: 58 k°600. *Gaïac négatif.*

Tubage: A. L. 1,10; *A. T.* 1,60.

Radiographie: *Le duodénum, insensible, présente des contours normaux, la niche de l'ulcus peptique a disparu. Evacuation gastro-duodénale en 2 heures.*

Le malade est revu 2 mois après (12. 5. 33). *Excellent état général. Aucune douleur gastrique sans régime alimentaire. Gaïac négatif.*

Observation N° 7. Ulcère pylorique et ulcère peptique.

Monsieur G.... Charles, 33 ans, menuisier, est envoyé par son médecin pour ulcère peptique, le 25. 1. 33.

Depuis 1915, souffre de l'estomac par périodes de 3 semaines, espacées de deux mois de répit. Les douleurs surviennent 1 heure 1/2 après le repas, avec brûlures, renvois acides, vomissements. Selles sanglantes. On fait le diagnostic d'ulcère pylorique. Le malade est opéré en 1929 par le Professeur Lecène de gastro-entérostomie. Pendant un an, aucune douleur. Les crises douloureuses réapparaissent en 1931. Douleurs tardives calmées par l'ingestion d'aliments, avec rémissions de un à deux mois. Depuis quelque temps, les douleurs sont constantes, localisées à droite de l'ombilic et irradiant dans le dos. Fatigue progressive, dyspnée d'efforts, éblouissements, vertiges. A plusieurs reprises le malade a fait des syncopes. Selles noires.

Examen : malade amaigri, très anémié. Poids : 49 k°700.

Globules rouges : 2.830.000, *Hémoglobine :* 48 %

Gaïac fortement positif dans les selles.

Tubage : A. L. 1,82 ; *A. T.* 2,32.

Radiographie : *Estomac dilaté, élargi. Couche d'hypersécrétion, évacuation en partie par le pylore, en partie par l'anastomose gastro-jéjunale. La région pylorique est sensible et déformée. Au niveau de l'anastomose, déformation de l'anse jéjunale, qui est sensible. Evacuation retardée. Reste dans la région prépylorique après 7 heures.*

Diagnostic : *Ulcère pylorique et ulcère peptique.*

Traitement : *Hémostra* 5 cc³ *par jour. Alimentation normale, aucune médication adjuvante.*

A la sixième piqûre les douleurs ont disparu complètement, appétit féroce et digestion parfaite. Les diarrhées cessent, Gaïac négatif.

Le 18. 2. 33, *on arrête le traitement après* 20 *piqûres d'Hémostra. Etat général parfait. Aucune douleur. Poids* 52 k° (*gain de* 2 k°300). *L'anémie s'est sensiblement améliorée.*

GR. 4.016.000 ; *HB.* 70 %.

Tubage : A. L. 1,10 ; *A. T.* 1,68.

Radiographie : *Estomac à la hauteur normale, élargi. Double évacuation par le pylore dans le duodénum et par l'anastomose gastro-jéjunale. On ne voit plus d'irrégularités de contours. Evacuation gastrique en* 2 h.1/4.

Le malade a été revu en Juin, plus de douleurs, vie normale, Gaïac négatif, GR. 5.880.000 ; *HB.* 90 %.

Observation N° 8 : Ulcère duodénal (Dr. Weiss).

M. B. Louis, 21 *ans, souffre depuis un mois de douleurs postprandiales.*

Tubage : A. L. 1,64 ; *A. T.* 2,56.

Examen radioscopique (le 25. 5. 33) : *Hyperpéristaltisme. Ulcus pyloro-duodénal. Retard d'évacuation* (7 *heures*).

Traitement : 21 *piqûres d'Hémostra* (5 cc³).

Douleurs disparues après 6 piqûres, ainsi que tous les signes subjectifs. Augmentation de poids: 2 k°.

Radiographie (26. 6. 33): *Péristaltisme normal. Aspect normal. Evacuation gastro-duodénale en* 3 h.1/2.

B). — INJECTION D'UNE SOLUTION DE TRYPTOPHANE.

Observation N° 9. Ulcère juxta-cardiaque et ulcère duodéno-pylorique.

M. D. Aloyse, cultivateur, 54 ans, entre à l'hôpital le 24. 4. 33 pour douleurs gastriques.

Crises ulcéreuses depuis 1919. Douleur 1 heure après les repas, calmées par l'ingestion d'aliments. Hématémèses. Constipation. La période douloureuse dure environ 6 mois et revient chaque année. Dernière crise au printemps 1932. Nouvelle crise le Vendredi Saint. 2 hématémèses. Amaigrissement. Exacerbation des symptômes qui nécessite son admission à l'hôpital.

Le 27. 4. 33: *Tubage A. L.* 1,20; *A. T.* 2,73.

Gaïac négatif. Poids: 50 k°600.

Radiographie: *Ulcère situé sur la partie supérieure de la petite courbure au-dessous du cardia. Evacuation gastro-duodénale en 4 heures.*

Traitement: 20 *piqûres de tryptophane à* 2 %. 5 cc.3 *par jour.*

Les douleurs s'atténuent, mais ne disparaissent pas entièrement.

Le 16. 5. 33: *Tubage A. L.* 1,17; *A. T.* 1,93.

Poids: 48 k°.

Examen radiographique (17. 5. 33): *Ulcère au-dessous du cardia. Ulcère pyloro-duodénal sur le versant duodénal du pylore. Hypersécrétion. Evacuation retardée. Encore un petit reste gastrique après 24 heures.*

Observation N° 10. Ulcère de la petite courbure.

M. Louis, 47 ans, maçon, envoyé à l'hôpital pour ulcère gastrique.

Depuis 1927, *douleurs après les repas, avec renvois acides et gazeux. La période douloureuse dure* 8 *jours avec rémission de* 3 *semaines. En avril* 1930, *douleur brutale en coup de poignard, suivie de syncope. Transporté à l'hôpital pour ulcus perforé qui est immédiatement opéré.*

Guérison apparente jusqu'en Mars 1933. *A ce moment, nouvelles douleurs deux heures après le repas, avec vomissements quotidiens. Brulûres, renvois acides, amaigrissement, constipation.*

Le 5 Mai 1933 : *Tubage A. L.* 1,82 ; *A.T.* 2,84. *Gaïac négatif.*

Poids : 60 k°.

Examen radiographique : *Ulcère calleux un peu au-dessus de l'angle de la petite courbure avec rétraction de la paroi.*

Traitement : 20 *piqûres de tryptophane à* 2 % 5cc³ par jour.

Les douleurs ne s'atténuent pas, mais les vomissements cessent.

Le 26. 5. 1933 : *Tubage A. L.* 2,01 ; *A. T.* 2,77.

Poids 62 k°600.

Examen radiographique : *Même aspect qu'au précédent examen. Ulcère calleux.*

Le malade est alors soumis à des injections d'histidine à 4 %, 5 cc³ *par jour.* 20 *piqûres. Les douleurs gastriques disparaissent entièrement après la deuxième piqûre et ne sont plus reparues.*

Le 17. 6. 33 : *Tubage : A. L.* 1,17 ; *A. T.* 2,40.

Poids : 64 k°500.

A l'examen radiographique, il ne subsiste qu'une rétraction de la petite courbure au niveau de l'ulcère.

C). — TRAITEMENT DES ULCÈRES GASTRO-DUODÉNAUX PAR DES INJECTIONS D'HISTIDINE.

Observation N° 11. Ulcère de la petite courbure.

W. Alfred, 23 *ans, vient àl'hôpital pour douleurs gastriques. Douleurs survenant* 2 h.1/2 *après les repas, irradiant vers la*

droite et vers la région interscapulaire, calmées par l'ingestion d'aliments. Durée de la période douloureuse : 2 à 3 semaines.

Le 3 Mars 1933 : *Gaïac négatif. Poids* 60 k°.

Tubage : A. L. 1,17 ; *A. T.* 1,74.

Examen radiographique : *Niche au milieu de la petite courbure. Retard d'évacuation :* 6 *heures.*

Traitement : *Histidine 2* cc³ *sous-cutanés par jour. Les douleurs cèdent à la 3e piqûre. Le malade, se sentant guéri, rentre chez lui, après n'avoir reçu que* 50 cc³ *de la solution d'histidine à* 4 %.

Tubage : A .L. 1,31 ; *A. T.* 1,74.

Examen radiographique : *La niche s'est effacée. On perçoit une légère rétraction à son niveau par la méthode des plis. Evacuation normale en* 3 *heures.*

Observation N° 12. Ulcère de la petite courbure.

Madame R. Gustave, 55 *ans, souffre de l'estomac depuis* 20 *ans.*

Douleurs 1 *à* 3 *heures après les repas, irradiant dans le dos. Périodes douloureuses avec rémissions.*

Le 25 Avril 1933 : *Inappétence, constipation, amaigrissement.*

Examen radiographique : *Ulcère de la petite courbure, dans la région prépylorique. Grand retard d'évacuation gastrique* (9 *heures*).

Traitement : *Histidine à* 4 % ; 15 *piqûres.*

Disparition complète des signes fonctionnels et physiques. Gain de poids de 2 k°.

Examen radiographique (3 Mai 1933) : *Disparition de la niche. Rigidité plus accusée de la petite courbure à son niveau.*

Observation N° 13. Ulcère duodénal.

J. Albert, 30 *ans, électricien, admis à l'hôpital pour troubles gastriques le* 18. 5. 33.

Depuis 2 *ans, douleurs* 2 *heures après les repas, calmées par l'ingestion d'aliments. Brûlures et vomissements.*

Tubage : A. L. 1,82 ; *A. T.* 2,68. *Gaïac négatif.*

Poids : 67 k°.

Examen radiographique : *Duodénum en trèfle. Retard d'évacuation (ulcère duodénal avec hypersécrétion gastrique).*

Traitement : *Histidine :* 18 *piqûres de* 5 cc³ *de la solution d'histidine à* 4 %.

Disparition des douleurs à la 4e *piqûre.*

Le 20. 6. 33 : *Tubage : A. L.* 1,17 ; *A. T.* 2,40.

Poids : 67 k°.

Examen radiographique : *Hypersécrétion gastrique. Bulbe duodénal sans déformation. Evacuation gastro-duodénale en* 3 *heures.*

Observation N° 14. Ulcère duodénal.

M. A. Ba...., 38 ans, briquetier, entre à l'hôpital pour gastralgies le 19. 3. 33.

Depuis 1929, *douleurs tardives après les repas* (10 *heures du matin,* 5 *heures de l'après-midi, minuit*), *calmées par l'ingestion d'aliments. Vomissements, brûlures, renvois acides, constipation, inappétence. La période douloureuse dure environ* 1 *mois avec rémission de* 4 *à* 5 *mois.*

Le 15. 3. 33 : *Tubage : A. L.* 2,56 ; *A. T.* 3,29.

Poids 66 k°800. *Gaïac négatif.*

Examen radiographique : *Hyperkinésie et hypersécrétion gastrique. Evacuation en* 2 h.1/4. *Duodénum contracté, ne reste pas rempli. Niche ulcéreuse sur la face antérieure.*

Traitement : *Histidine,* 15 *piqûres de* 5 cc³. *Les douleurs disparaissent intégralement à la* 3e *piqûre.*

Le 14 Mai : *Tubage : A. L.* 2,16 ; *A. T.* 2,92.

Poids : 67 k°500.

Examen radiographique : *Hyperpéristaltisme et hypersécrétion gastrique. Duodénum avec incisure spasmodique sur le bord pylorique. La niche organique a disparu.* 2 h.1/4 *après repas baryté : encore petit reste gastrique.*

Observation N° 15. Ulcère duodénal.

M. K, 27 ans, souffre de l'estomac depuis quelques années par périodes douloureuses, mal déterminées. Douleurs tardives 5 heures après les repas, la nuit et à jeun, calmées par l'ingestion d'aliments. Caractère térébrant des douleurs avec irradiation interscapulaire. Pas de vomissement. Bon appétit. Amaigrissement de 10 livres en 6 mois.

Le 2 Mars: *Tubage: A. L.* 1,50; *A. T.* 2,08.

Poids: 75 k°. *Gaïac négatif.*

Examen radiographique: *Ulcère diverticulaire du bulbe duodénal.*

Traitement: *Histidine. Les douleurs rétrocèdent à la 5e piqûre. Le malade veut quitter l'hôpital après 12 piqûres se sentant guéri.*

Tubage: A. L. 1,96; *A. T.* 2,36.

Poids: 78 k°.

Examen radiographique: *Aucun changement. Le diverticule duodénal subsiste.*

Observation N° 16. Ulcère duodénal (Dr. SPERBER).

M. Lak...., étudiant en médecine, souffre depuis 4 mois de douleurs gastriques post-prandiales. Régime et traitement médical sans effets.

Tubage: A. L. 3,65; *A. T.* 4,30.

Examen radiographique: *Hypertonicité gastrique. Déformation caractéristique du bulbe duodénal.*

Traitement: 21 *injections de 5 cc³ d'histidine.*

Véritable transformation de l'état clinique. Disparition totale des douleurs dès le 4e jour. Excellent appétit, digestion parfaite depuis lors.

Observation N° 17. Ulcère de la petite courbure (Dr. SPERBER).

MadameL. Joséphine, 50 ans, envoyée à l'hôpital pour opération. Souffre d'un ulcère depuis mars 1932.

Tubage : A. L. 1,57 ; *A. T.* 2,67.

Examen radiographique : *Niche de la petite courbure.*

Traitement : 20 *piqûres de* 5 cc^3 *d'histidine. Disparition complète des douleurs le* 5^e *jour. Excellent appétit. Alimentation normale. Augmentation de poids* 1 k°500.

Nous avons traité, ces derniers mois, une dizaine de malades porteurs d'ulcères gastriques, duodénaux ou peptiques, par l'Histidine. Leurs observations sont trop récentes pour que nous puissions en faire état. Mais, dans tous ces cas, nous avons assisté à la disparition des signes physiques et fonctionnels après quelques piqûres. Les malades se sentent rapidement guéris et attendent avec impatience la fin du traitement (21 piqûres). Seuls, les signes radiologiques ne s'estompent pas lorsqu'il s'agit d'ulcères calleux. Nous sommes porté à croire qu'il ne peut en être autrement et que la persistance d'une niche ancienne n'exclut pas la guérison clinique.

Que peut-on conclure, dès à présent, de ces observations ? L'injection d'un mélange de tryptophane et d'histidine a eu d'une façon constante un effet vraiment remarquable sur les symptômes cliniques. Le premier fait, qui frappe tous les malades, est la tolérance quasi-immédiate d'un estomac, jusqu'alors particulièrement susceptible, à un régime alimentaire normal. Les vomissement, les renvois, les nausées, les pesanteurs digestives s'amendent rapidement et définitivement. Une de nos malades, dont nous ne publions pas encore l'observation, car son amélioration est trop récente, porteuse d'un ulcère de la petite courbure, vomissait régulièrement après chaque repas. Le lendemain de la première piqûre d'histidine, les vomissements cessaient et ne sont plus reparus, malgré une alimentation très large. On ne peut ici invoquer, pour ce résultat, une influence psychique puisque les douleurs continuèrent à inquiéter la malade pendant quelques jours. Ainsi, le traitement des ulcères par les acides aminés permet à des malades, dont le régime était depuis longtemps sévère, de sup-

porter une alimentation tout à fait complète et normale. Ce retentissement immédiat du traitement sur le *fonctionnement digestif*, la *tolérance gastrique*, et les *troubles réflexes liés* à la présence d'une ulcération justifie déjà son application.

Le second point intéressant à noter est la *disparition rapide des douleurs ulcéreuses*. Nous croyons pouvoir affirmer, pour plusieurs raisons, que ce résultat est dû au traitement. Dans la majorité de nos observations, la période douloureuse ne faisait que débuter, et la disparition complète des douleurs est nettement en rapport avec les injections. Dans d'autres cas, il s'agissait d'ulcères calleux ou d'ulcères peptiques qui provoquaient depuis des mois des douleurs ininterrompues, supprimant tout repos et tout sommeil, rebelles à tous les traitements classiques. On ne peut établir qu'un rapport de cause à effet entre la suppression de ces douleurs continues et les injections. Un autre argument plaide en faveur de l'*efficacité antalgique* des injections de tryptophane et d'histidine. Les médicaments habituels de la douleur ulcéreuse (alcalins, bismuth, etc....) agissent sans aucun doute sur la douleur, mais temporairement. Lorsque leur action sédative ou neutralisante s'est épuisée, les douleurs reprennent au cours de la digestion suivante. Il en est tout autrement avec la thérapeutique que nous préconisons. Lorsque les injections ont fait cesser les douleurs, celles-ci ne reparaîssent plus, autant pendant la durée du traitement qu'après. Une cure de 21 piqûres du mélange tryptophane-histidine, ou d'histidine seule, semble susceptible de maintenir longtemps cette amélioration. Pour ce qui est de nos premiers cas, les crises périodiques ne sont pas reparues avec une expérience de près de 6 mois. La rapidité de l'amélioration est nettement proportionnelle à l'âge de l'ulcère. Dans les poussées ulcéreuses fraîches les douleurs cèdent dès la 2ème ou 3ème piqûre; il faut attendre 6 ou 7 piqûres pour les voir s'arrêter dans le cas d'ulcus anciens et calleux. Les ulcères duodénaux sont moins sensibles au traitement que les ulcères gastriques, et il faudra attendre 6 à 7 piqûres pour constater la sédation des symptômes.

Le *retentissement sur l'état général* est non moins remarquable. Les malades satisfont avec joie un appétit soudain exigeant et supportent admirablement tous les mêts. Beaucoup de nos malades n'avaient pas pris de viande depuis plusieurs mois. Nous avons dû insister pour qu'ils consentent à en manger, en pleine crise. Ils furent stupéfaits de constater qu'ils la supportaient parfaitement. La disparition des signes réactionnels, le bon fonctionnement digestif, une large alimentation sont autant de facteurs qui influent favorablement sur l'état général. Une action directe du tryptophane et de l'histidine sur l'organisme doit être également prise en considération. On constate dans la plupart des cas une augmentation de poids importante. Cette augmentation a varié de 2 kilogs à 7 kilogs pendant le mois de traitement. Lorsque nous avons étudié l'influence de ces acides aminés sur la sécrétion gastrique de malades non ulcéreux, le poids est resté stationnaire. L'épreuve thérapeutique, se fondant sur les signes fonctionnels et l'état général, peut ainsi permettre dans certains cas de faire le diagnostic différentiel entre l'ulcère et toute autre affection du tube digestif. Remarque importante, l'histidine donne chez les ulcéreux des reprise de poids comparables à celles que fournit le mélange tryptophane-histidine. Pour FONTES et THIVOLLE, c'est au tryptophane que reviendrait cette action sur le poids. Il n'en est pas ainsi chez l'ulcéreux, où l'histidine semble exercer un retentissement intense sur le métabolisme général.

Autre point important, les *hémorragies intestinales* provoquées par les ulcérations s'arrêtent rapidement. Un de nos malades, atteint d'ulcère peptique, saignait sans discontinuer et avait été envoyé à l'hôpital pour une nouvelle intervention. Les hémorragies intestinales cessèrent dès le 3ème jour, et il put ainsi échapper à l'opération. L'anémie, consécutive aux suintements sanguinolents, disparaît d'autant plus vite que les acides aminés injectés sont hématogènes, suivant les travaux de FONTES et THIVOLLE.

L'effet sur *l'acidité gastrique* est moins net. Il y a cependant une légère diminution du taux de cette acidité. Un de nos

malades, hyperchlorhydrique avant le traitement, est devenu anachlorhydrique. Il s'agissait d'ailleurs d'une fausse anachlorhydrie. que le tubage après injection d'histamine a révélé être une forte hypochlorhydrie. Nous avons déjà vu, au cours de cet exposé, que c'est encore à l'histidine que semble revenir la part prépondérante dans cette action sur l'hyperacidité gastrique et l'hypersécrétion.

Il convient d'être plus circonspect pour l'*interprétation des signes radiologiques*. Une niche peut s'effacer d'elle-même à la fin d'une crise ulcéreuse. D'autre part, il est évident que les déformations et les rétractions d'un ulcus calleux ont peu de chance de disparaître, même après guérison. Nos constatations s'accordent avec ces réflexions. Dans les ulcères frais, nous avons assisté à l'effacement progressif des signes radiologiques sous l'influence des injections. Dans les ulcères calleux, les déformations, les rétractions, les signes de périgastrite ou de périduodénite, parfois la niche ont subsisté et les signes radiologiques peuvent pour ces raisons apparaître en discordance avec l'amélioration clinique. Il vaut mieux, dans ces cas, se fonder sur l'allure générale du transit. Les retards d'évacuation, les spasmes, l'hyperkinésie, l'hypersécrétion s'améliorent. Il y a, comme pour les signes fonctionnels et l'acidité du chyme, retour à la normale du fonctionnement digestif.

Parallèlement à nos recherches expérimentales, nous avons cherché à étudier séparément l'action thérapeutique du tryptophane et celle de l'histdine. Les expériences cliniques viennent confirmer nos récents résultats expérimentaux. L'histidine assure à elle seule les mêmes effets que le mélange tryptophane-histidine. Le tryptophane semble impuissant à enrayer l'évolution de l'ulcère.

Une des observations que nous avons publiées est particulièrement instructive à ce sujet. Il s'agissait d'un malade porteur d'un ulcère sur les parties supérieures de la petite courbure au-dessous du cardia. 20 piqûres de 5 cc.^{3} de la solution de tryptophane à 2 % n'atténuèrent pas sensiblement la douleur. Le ma-

lade resta inappétent et maigrit de 2 kilogs pendant la durée du traitement. L'acidité gastrique se maintint au même taux. Une radio de contrôle montra que non seulement l'ulcère juxta-cardiaque n'avait pas régressé mais qu'il était apparu un autre ulcère sur le versant duodénal du pylore. Une sténose importante du pylore s'était en outre installée. Chez un autre malade, les injections de tryptophane n'eurent aucun retentissement sur les douleurs, le fonctionnement gastrique, le poids, les signes radiologiques. Le traitement par l'histidine entraîna par la suite l'amélioration habituelle.

Ainsi l'injection d'une solution d'*histidine* exerce constamment, au même titre que les injections du mélange tryptophane-histidine, une influence heureuse sur l'*évolution clinique* d'un ulcère. Elle aboutit rapidement à une rétrocesion des douleurs et des signes fonctionnels avec une reprise remarquable de l'état général. La transformation de l'image radiologique vient à l'appui de ces résultats. Une cure de 20 piqûres (soit 4 gr. d'histidine) s'est montrée susceptible de maintenir cette guérison clinique. Dans nos cas les plus anciens, les crises périodiques ne sont plus revenues à leur époque habituelle.

Ajoutons que ces injections ont toujours été admirablement supportées et qu'elles sont absolument inoffensives et indolores, qu'il s'agisse du mélange tryptophane-histidine, ou d'une solution d'un de ces acides aminés. Leur résorption est très rapide. La voie sous-cutanée nous semble la plus indiquée. On évite ainsi le barrage du foie, qui stocke les acides aminés et la destruction possible dans le tube digestif de ces deux amino-acides particulièrement sensibles à la flore intestinale.

L'avenir seul permettra de juger les résultats thérapeutiques intéressants que nous avons rapportés ici. *L'histidine s'avère indiscutablement comme une médication susceptible d'enrayer l'évolution clinique d'une crise ulcéreuse.* Ces essais méritent de retenir l'attention et d'être répétés sur une grande échelle. S'agit-il d'un traitement pathogénique et définitif ou d'une thérapeutique sympto-

matique, nous nous gardons bien de l'avancer. Ce que nous pouvons affirmer, c'est que l'injection d'histidine calme définitivement les manifestations douloureuses et les symptômes réactionnels de l'ulcère et cet effet est chaleureusement apprécié par les malades. Le premier but de l'art de guérir n'est-il pas précisément de calmer la douleur. Et sans vouloir attribuer prématurément à cette nouvelle méthode des vertus démesurées, son pouvoir antalgique suffit pour la préconiser d'ors et déjà à ceux d'entre nous qui restent modestement fidèles à la vieille formule hippocratique «Divinum est opus sedare dolorem».

TROISIÈME PARTIE.

INTERPRÉTATION ET DISCUSSION DES DONNÉES EXPÉRIMENTALES ET CLINIQUES.

Nous venons de rapporter, sous une forme aussi objective que possible, l'ensemble de nos recherches concernant le rôle des acides aminés sur l'évolution de l'ulcère expérimental par dérivation duodénale et les premiers résultats que l'application thérapeutique de cette méthode nous a donnés jusqu'à présent. *Les injections de tryptophane et d'histidine empêchent chez le chien l'apparition de l'ulcère expérimental.* Cette influence semble revenir à l'*histidine*, qui paraît capable d'assurer à elle seule l'intégrité des cellules de la muqueuse digestive. En clinique, l'injection d'histidine nous a donné chez les ulcéreux des résultats comparables à ceux de l'injection du mélange tryptophane-histidine. Avec A. G. WEISS, nous sommes actuellement en train d'expérimenter l'action respective de l'histidine, du tryptophane et de la lysine sur l'évolution de l'ulcère expérimental et nous serons à même de trancher définitivement la question dans de très brefs délais.

Ces constatations jettent un jour nouveau sur le problème si controversé de l'ulcère expérimental et sont susceptibles d'orienter la thérapeutique des ulcères dans une voie favorable. Il importe de chercher à entrevoir, dans ce chapitre, le mécanisme d'action de l'histidine, tant au point de vue expérimental que dans son application clinique.

Il est indéniable que la dérivation des sucs duodénaux dans l'iléon rend impossible la digestion des albumines jusqu'au stade des acides aminés assimilables. Doit-on interpréter l'heureuse influence qu'exerce l'injection d'histidine comme une action spéci-

fique de cet acide aminé parmi les autres acides aminés non synthétisables? En d'autres termes, peut-on conclure que l'*histidine est à la base de l'immunité naturelle de la muqueuse gastrique contre l'auto-digestion?*

Une longue série de recherches pourra seule nous fixer définitivement sur ce point capital du problème. Il faudra tout d'abord étudier si d'autres éléments de la vie cellulaire, produits du catabolisme des lipides et des glucides, — dont l'apport aux cellules est considérablement réduit après la dérivation duodénale, — ne peuvent assurer eux aussi l'intégrité de la muqueuse digestive. Si ce rôle est dévolu, comme nous le pensons, aux noyaux de certains des acides aminés non synthétisables, et non à la fonction amino-acide, nous devrons rechercher si l'un d'eux n'est pas susceptible d'exercer, au même titre que l'histidine, cette précieuse influence.

L'analyse des propriétés biologiques actuellement connues de ces acides aminés permet cependant de limiter les investigations, tout en mettant en valeur l'hypothèse que nous avons formulée plus haut au sujet de l'histidine.

On sait qu'une des caractéristiques les plus importantes des réactions biochimiques des êtres supérieurs est, suivant l'expression d'Osborne, l'*inaptitude à la cyclopoïèse*. Parmi les noyaux cycliques des acides aminés dont l'organisme est incapable de réaliser la synthèse, quels sont ceux qui méritent d'être pris en considération pour le problème qui nous occupe?

Un peu à part est la *cystine*, dont la difficulté de synthèse réside en son groupement SH. Sa présence est indispensable dans la ration alimentaire pour assurer le développemeent des individus, mais elle n'est pas nécessaire aux processus d'entretien.

La *proline* et l'*oxyproline* qui apportent, avec le tryptophane, le noyau pyrrol non synthétisable, peuvent être mises hors de cause. Ce sont tous deux des acides aminés glycoformateurs qui sont, sans aucun doute, aussi inutiles pour l'entretien que pour la croissance.

Pour ce qui est de la *phénylalanine* et de la *tyrosine*, que leur proche parenté de constitution chimique fait étudier ensemble,

une solution définitive ne peut encore être formulée malgré l'abondance des recherches. Cependant, il nous suffit de savoir que l'adjonction de tyrosine et de phénylalanine à une protéine inapte influence peut-être la croissance mais n'exerce certainement pas une action sur l'équilibre biologique de l'organisme adulte pour ne pas les retenir plus longtemps.

Il est classique d'affirmer sur la foi des observations initiales d'HENRIQUES, que la présence de *lysine* est indispensable pour la ration de croissance. Mais elle peut manquer d'une albumine alimentaire sans altérer pour cela l'état de santé d'un adulte.

Il nous reste ainsi à envisager deux amino-acides non synthétisables dont la présence est indispensable dans la ration alimentaire : le tryptophane et l'histidine.

Le *tryptophane* est le type de l'amino-acide dont l'organisme a un besoin hautement différencié. Les travaux de WILCOCK HOPKINS, d'OSBORNE et MENDEL ont orienté avec lui la biochimie dans une voie toute nouvelle et fertile. Le tryptophane est indispensable à la croissance, comme au maintien du poids de l'adulte. Son catabolisme passe par des voies inconnues ; il n'est ni glycoformateur, ni cétogène. Il est pourtant intéressant de remarquer que jamais les auteurs n'ont observé à la mort d'animaux carencés en tryptophane des ulcères gastro-duodénaux ou des lésions de la muqueuse digestive. FONTES et THIVOLLE, qui ont minutieusement étudié l'action hématogène du tryptophane et de l'histidine, ont noté dans leur mémoire qu'ils avaient été frappés, à l'autopsie de rats soumis à une alimentation indemne de tryptophane, par l'amincissement considérable des parois du tube digestif. Les rats recevaient une alimentation à base de gélatine, albumine qui ne contient pas de tryptophane, mais des petites quantités d'histidine (0,4 %).

La nécessité de l'*histidine* est certaine pour la croissance et vraisemblablement pour le maintien du poids de l'adulte. La suppression de l'histidine de la ration, suivant ACKROYD et HOPKINS, interrompt non seulement la croissance mais provoque une chute marquée du poids. Une série d'expériences est fort significative

à ce sujet : une souris, carencée en histidine, passe en 42 jours de 23 gr. à 17 gr.5, et meurt. STEWART contredit ces résultats ; il admet le fait pour le rat en croissance, mais constate que le poids des rats adultes reste stationnaire. Quoi qu'il en soit, l'organisme a un besoin spécifique en histidine. Cet acide aminé n'est ni cétogène ni glycoformateur et on peut en donner une grande quantité à l'organisme sans le retrouver dans les émonctoires. Les connaissances actuelles sur l'histidine, malgré leurs incertitudes, permettent cependant de lui attribuer un *rôle fonctionnel* de premier plan.

Ainsi, l'histidine est un précurseur chimique de la *carnosine*. D'après KRIMBERG et KOMAROW, la carnosine exercerait un effet puissant sur la sécrétion gastrique, mais une telle action n'est pas admise par SCHWARZ et GOLDSCHMIDT. Ce qui n'est pas douteux, c'est que l'histidine est à la base de la formation de la carnosine et que cette substance participe à un degré quelconque au fonctionnement de l'organisme. On connait également les puissantes propriétés physiologiques de l'*histamine* qui résulte de la décarboxylation de l'histidine. Elle apparaît comme l'antagoniste de l'adrénaline et exerce sur la sécrétion gastrique une action excitatrice remarquable. Le seul point en suspens est de savoir si son intervention est habituelle ou pathologique. Certaines bactéries intestinales peuvent attaquer l'histidine pour la transformer en histamine. Nous envisagerons cette hypothèse un peu plus loin.

Il revient à l'histidine un autre rôle fonctionnel qui nous apparaît capital. Les recherches d'ACKROYD et HOPKINS, de STEWART, de COOK et ROSE, ont mis en évidence l'aptitude de l'histidine à favoriser la *synthèse purique*.[e] Il existe une intervention directe de l'histidine dans la genèse des composés puriques. L'histidine semble ainsi présider à l'édification des subtances nucléiniques, et ce *rôle constructeur* de l'histidine expliquerait sa présence indispensable dans la ration. Cette propriété est, pour nos recherches, d'un précieux appui. La muqueuse digestive se régénère sans cesse et un fort apport en nucléoprotides est nécessaire aux divisions cellulaires de l'épithélium. Dans le cas de la déri-

vation duodénale, la digestion ne fournit plus les produits d'hydrolyse des nucléoprotides à l'assimilation intestinale, et la synthèse de ceux-ci risque de ne pas s'effectuer par suite de la carence en histidine. Nous avons noté chez les chiens opérés, l'inflammation de la muqueuse, la «maigreur» des cellules et l'atrophie considérable des différentes couches de la paroi digestive. Il est vraisemblable que la formation ou la régénération d'une catégorie de cellules exige un apport déterminé en certains acides aminés.

FONTES et THIVOLLE ont d'autre part remarqué que l'injection de tryptophane détermine une augmentation de poids, mais ne s'accompagne d'aucune rétention de carbone et d'azote urinaires. Si on adjoint l'histidine au tryptophane, on observe des rétentions considérables d'azote. FONTES et THIVOLLE concluent que l'histidine n'a pas d'action par elle-même sur le poids et la rétention d'azote, mais qu'elle donne à l'action du tryptophane cette caractéristique nouvelle. Ils confèrent au couple tryptophane-histidine, une action «anabolite» qui exalte la vitalité de l'organisme. Nous sommes porté à penser que dans ces phénomènes le rôle «constructeur» de l'histidine est susceptible d'être mis en cause.

Le second point, qu'il nous reste à discuter, est le rapport qui peut unir l'ulcère peptique expérimental à l'ulcère humain. L'épreuve thérapeutique, entre autres arguments cliniques, anatomiques et histologiques, est venu solidement étayer cette hypothèse.

Les mêmes réserves s'imposent pour juger l'efficacité de l'histidine dans l'ulcère humain que dans l'ulcère expérimental. S'agit-il d'une action spécifique de l'histidine ou d'une action indirecte?

Les améliorations constatées pourraient n'être qu'une des manifestations du retentissement de l'histidine sur l'état général, qu'un des effets de son action «anabolite». Mais comment alors expliquer la disparition complète des douleurs et la rétrocession des signes réactionnels que nous avons constamment observés chez nos malades. Force est alors d'invoquer une *action antalgique* de l'his-

tidine. C'est ce qu'il semble ressortir de la communication de G. LENORMAND à la Société de Chirurgie. Des injections intra-dermiques de 2 à 3/10 de cc^3 du mélange tryptophane-histidine auraient donné dans les mains de cet auteur une disparition transitoire des douleurs. L'avenir permettra de résoudre cette question, si les améliorations que nous avons observées persistent pendant longtemps. BRENCKMANN, dans son étude récente sur la «Protéinothérapie» suggérait que cette action thérapeutique des acides aminés pouvait être considérée comme une «protéinothérapie sélectionnée». Elle donnerait des résultats comparables à ceux qu'on a enregistrés avec les injections de peptone, d'extraits parathyroïdiens, d'extraits pancréatiques désinsulinisés. Toutes ces méthodes, pour cet auteur, devraient leur efficacité à leurs effets protéinothérapiques, qui déterminent une activation passagère des processus vitaux.

En revanche, si l'on veut déduire des heureux effets de l'histidine sur l'évolution des ulcères que cet acide aminé est à la base de l'immunité naturelle de la muqueuse gastrique contre l'autodigestion, on est conduit à prononcer le mot de «carence» pour la pathogénie des ulcères.

Certains faits légitiment cette conception. Les ulcères sont manifestement plus fréquents et plus graves dans les régions où l'alimentation est grossière ou de qualité insuffisante. C'est un fait connu que l'ulcère a été d'une extraordinaire fréquence dans les pays d'Europe après des périodes de famine. En Russie, en 1919, l'ulcère était devenu la maladie la plus fréquente après la tuberculose. Nous avons été nous-même frappé de sa présence chez des prisonniers de guerre ou des individus ayant été contraints à de grandes restrictions alimentaires. Au contraire, l'ulcère est totalement inconnu dans certains pays. MAC CARRISSON déclare que sur un total de 3.600 grandes interventions chirurgicales sur l'abdomen, il n'a pas observé un seul ulcère pendant 9 ans dans la région montagneuse des Indes. Il attribue cette rareté de l'ulcère et cette absence remarquable de troubles digestifs chez les habitants de ces régions à leur régime alimentaire.

Pour la genèse de cette carence en histidine, deux hypothèses s'imposent à l'esprit. L'une conduit à rechercher dans la flore intestinale un microbe capable de détruire l'histidine et de la transformer en histamine. Il y a déjà longtemps que BERTHELOT et BERTRAND ont isolé le «Bacillus aminophilus intestinalis» qui est un puissant agent de décarboxylation vis-à-vis de l'histidine. La caractéristique de ce germe est de pouvoir agir, contrairement aux autres microbes de la flore intestinale, en milieu acide. Ces conditions seraient-elles réalisées dans le tube digestif de l'ulcéreux? L'histamine formée aux dépens de l'histidine provoquerait l'hypersécrétion, l'hyperacidité, l'hypotension qu'on observe habituellement chez les ulcéreux. Nous avons indiqué que plusieurs auteurs (BUCHNER, SIEBERT et MOLLOY) ont obtenu des ulcères en injectant pendant plusieurs semaines chez le rat, le lapin et le chien de petites quantités d'histamine. De plus, la transformation en histamine déterminerait une carence en histidine qui diminuerait la résistance cellulaire.

Dans le cas où la carence en histidine serait uniquement d'origine alimentaire, il n'est pas inopportun de rappeler qu'au cours de l'avitaminose B 3, on a observé chez les animaux carencés des symptômes gastro-intestinaux et des ulcères. EDDY a avancé que la formule du facteur B 3 ou «d'utilisation cellulaire» présenterait un noyau hétérocyclique, comme est celui de l'histidine. Nous n'avons pas encore la certitude de cette parenté chimique, mais le rapprochement est intéressant à noter.

Telles sont quelques-unes des multiples suggestions que soulèvent nos résultats expérimentaux et cliniques. Si l'avenir confirmait l'hypothèse de l'action spécifique anti-ulcéreuse de l'histidine, il est probable que l'énigme de la maladie ulcéreuse ne serait pas ainsi résolue. Cette affection mystérieuse, qui évolue par poussées douloureuses régulières, recèle encore assez d'inconnues étiologiques et pathogéniques pour offrir aux expérimentateurs une tâche inexplorée.

CONCLUSIONS.

Nous avons résumé dans ce mémoire l'ensemble de nos recherches sur la pathogénie de l'ulcère expérimental et sur leur application au traitement des ulcères gastro-duodénaux en pathologie humaine.

Dans une première partie, nous avons donné un rapide aperçu chronologique des diverses tentatives effectuées pour reproduire les lésions ulcéreuses. Nous avons pu, dans cette étude, opposer deux méthodes expérimentales bien distinctes. L'une aboutit à la formation d'ulcères trophiques. L'autre permet d'obtenir des ulcères peptiques qui se rapprochent de l'ulcère humain tant par leur aspect que par leur évolution. Nous attribuons à la première un moindre intérêt.

Nous avons analysé avec soin les expériences qui conduisent à l'apparition d'ulcères peptiques en dérivant expérimentalement le cours normal des sécrétions digestives. L'interprétation de ces ulcères, attribués par la plupart des auteurs à l'absence de la régurgitation duodénale, nous a semblé critiquable. Aussi nous sommes-nous attaché tout d'abord à tenter de prouver que le reflux duodénal, décrit par BOLDYREFF, n'était pas un phénomène physiologique constant, et qu'en tout cas, il ne pouvait être en cause dans la pathogénie des ulcères expérimenteux.

Les troubles de la nutrition consécutifs à la dérivation des sucs duodénaux dans l'iléon terminal nous ont apparu jouer un rôle plus important dans la genèse ulcéreuse. Nous avons relevé les nombreux arguments qui plaident en faveur de cette orientation nouvelle de l'interprétation pathogénique de l'ulcère expérimental.

Nous avons ensuite cherché à déceler la part qui pouvait revenir aux troubles de la nutrition dans l'apparition des ulcères et la nature de la carence qui risquait d'être en cause. Lorsqu'on réalise une dérivation duodénale, la digestion des protides est rendue

impossible en totalité. Les cellules sont privées de l'apport des acides aminés dont l'organisme ne peut par lui-même assurer la synthèse.

L'injection d'une solution de *tryptophane* et d'*histidine* a empêché chez le chien l'évolution de l'ulcère expérimental, qui est constante chez les témoins après la dérivation duodénale. L'*histidine* s'est montrée par la suite capable à elle seule de favoriser la résistance cellulaire contre l'acidité gastrique et d'éviter l'ulcère peptique.

On ne peut encore, sans forcer les faits, avancer qu'il existe un lien pathogénique entre les ulcères expérimentaux et les ulcères chroniques humains. Nous avons cependant mis à profit nos conclusions expérimentales pour une tentative de thérapeutique des ulcères.

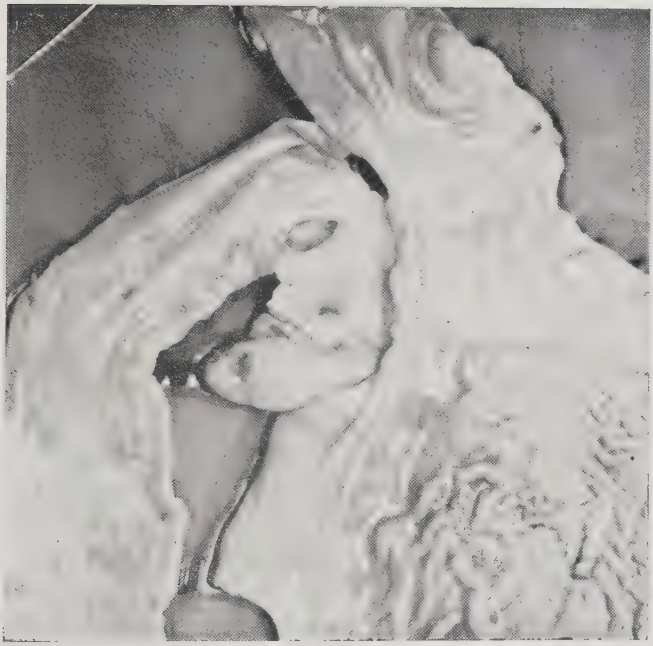
Il convient d'enregistrer avec une extrême prudence les résultats intéressants que nous avons obtenus en clinique grâce à cette nouvelle médication. L'avenir seul permettra de la juger. L'injection d'une solution de *tryptophane* et d'*histidine* exerce sur une crise ulcéreuse une action sédative remarquable. Conformément à nos recherches sur l'animal, des résultats plus récents nous permettent d'entrevoir en l'*histidine* une substance susceptible à elle seule de guérir cliniquement une crise ulcéreuse.

Enfin, dans une dernière partie, nous avons été amené à tirer de ces faits certaines hypothèses de travail. Dès à présent, nous nous croyons autorisé à penser que cette méthode thérapeutique, fondée sur des résultats expérimentaux indiscutables, mérite de retenir l'attention et de faire l'objet de nouveaux essais.

Vu, le Président de thèse :
Pr. MERKLEN

Vu, le Doyen :
Pr. MERKLEN

Vu et permis d'imprimer :
LE Recteur de l'Académie de Strasbourg
Président du Conseil de l'Université :
J. DRESCH.



Chien mort d'ulcère perforé après pancréatectomie, dérivation biliaire, et duodénectomie. L'un des ulcères, situé sur l'anastomose gastro-jejunale a perforé. On remarque 3 autres ulcères de dimensions inégales sur le jejunum. On est frappé par l'atrophie considérable des plis de la muqueuse gastrique.

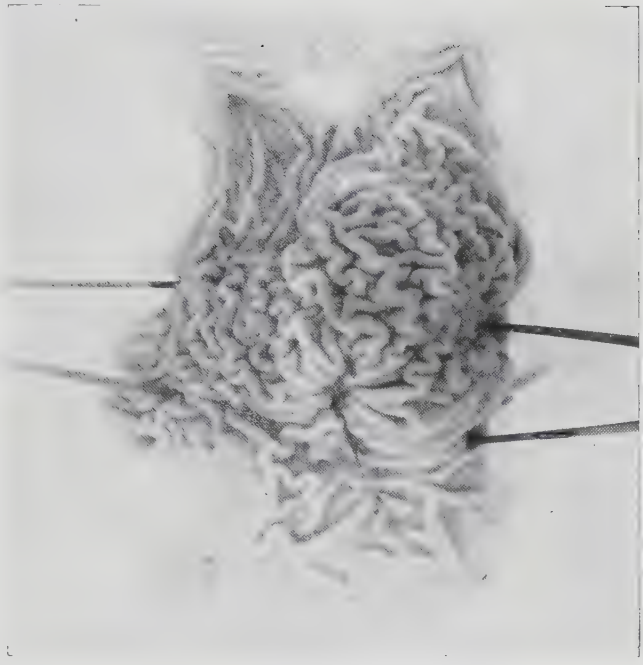


Fig. 1
Plaie artificielle de dimensions égales à celles d'une pièce de 5 francs, réduite à une perte de substance de 3 mm. × 7 mm. après 14 injections de *tryptophane*. Prolifération marquée des plis de la muqueuse. Exagération du processus de cicatrisation.

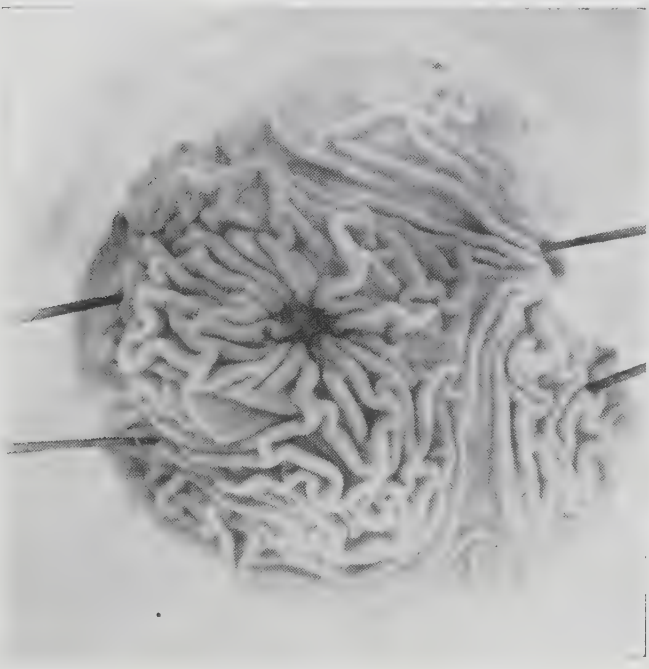


Fig. 2
Plaie artificielle, grosse comme une pièce de 5 francs, réduite à 13 mm. × 10 mm. chez un chien ayant reçu 14 piqûres d'*histidine* et sacrifié le 15ème jour. La vitesse de cicatrisation n'est pas supérieure à celle du chien témoin.

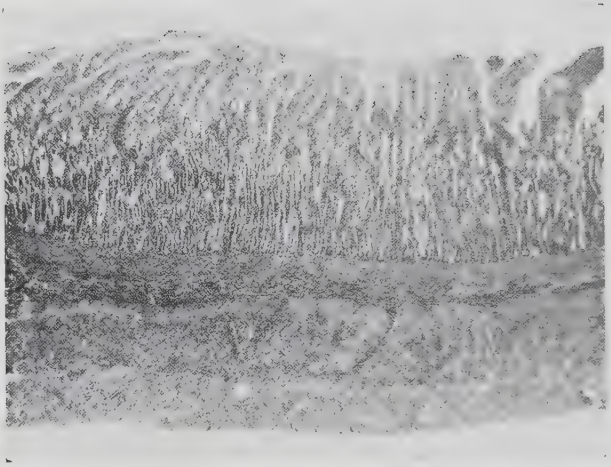


Fig. 1

Coupe du jejunum d'un chien normal. Gross. × 30.

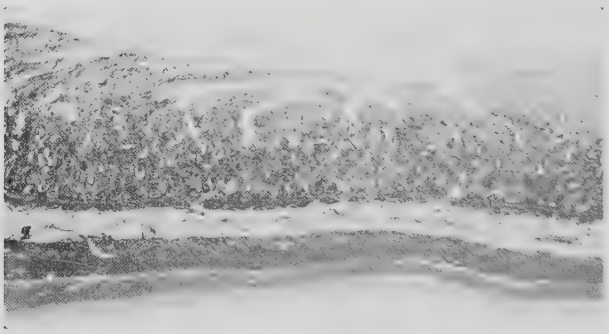
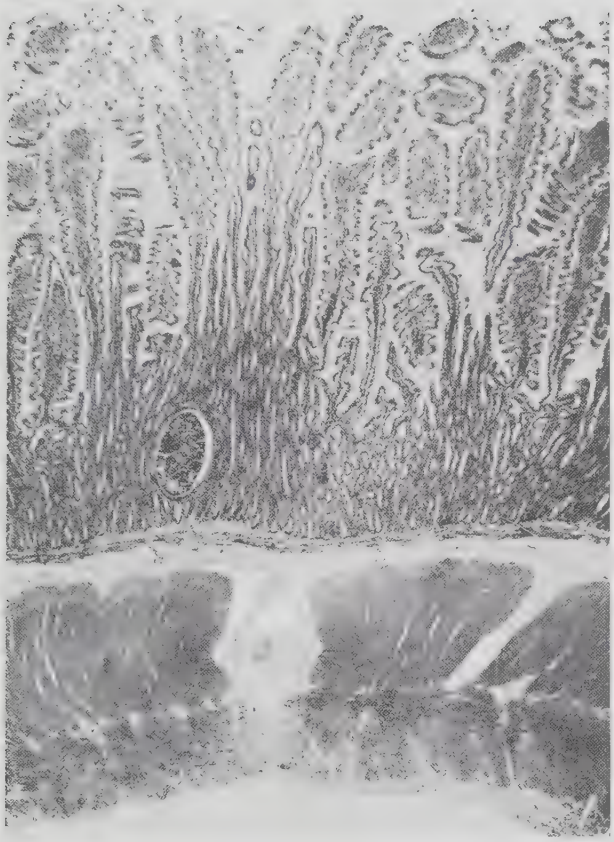


Fig. 2

Coupe du jejunum d'un chien mort d'ulcère perforé, 5 semaines après dérivation duodénale. Atrophie marquée des différentes couches de la paroi intestinale. Gross. × 30.



Coupe du jejunum d'un chien traité par des injections d'une solution de tryptophane et d'histidine après dérivation duodénale. Mort par dénutrition 6 semaines après l'opération. Hypertrophie considérable des différentes couches de la paroi. Gross. × 30.

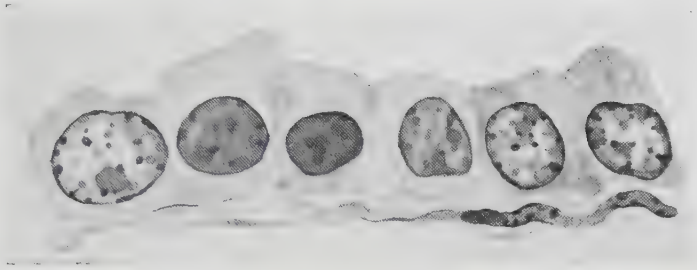


Fig. 1
Dessin à la chambre claire des cellules d'une glande jejunale de chien normal (région du cul-de-sac). Gross. × 1900.

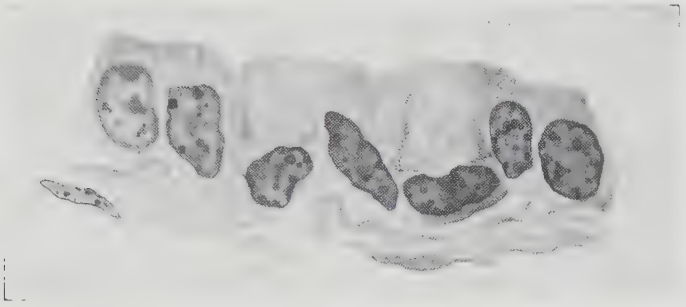


Fig. 2
Dessin à la chambre claire des cellules d'une glande jejunale (région du cul-de-sac). Chien mort d'ulcère perforé 5 semaines après dérivation duodénale. «Maigreur» des cellules. Gross. × 1900.

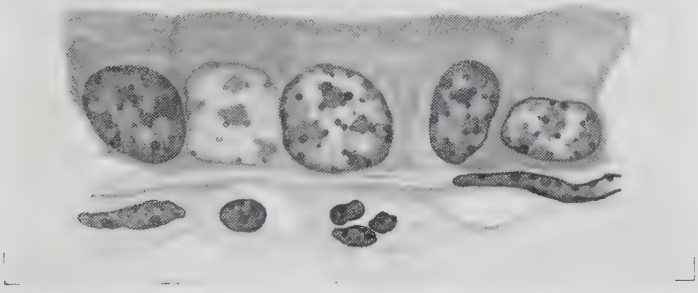


Fig. 3
Dessin à la chambre claire des cellules d'une glande jejunale (région du cul-de-sac). Chien traité par le tryptophane et l'histidine après dérivation duodénale, et mort de dénutrition 6 semaines après l'opération. Hypertrophie cellulaire. Gross. × 1900.

BIBLIOGRAPHIE.

ABDERHALDEN E. et BUADZE S. : Untersuchungen über die Herkunft des Kreatins bezw Kreatinins im tierischen Organismus. *Z., f., exper., Med.;* 1929, 65, 1-26.

AMELINE et JONCKHEERE : Les ulcères simples gastro-duodéno-jéjunaux expérimentaux par dérivation des sécrétions duodéno-pancréatiques. *Journal de Chirurgie,* T. 36, 1930.

AMELINE et JONCKHEERE : La pathogénie chimique de l'ulcère gastro-duodénal en face de l'expérimentation. *Bruxelles Méd.,* XI, N° 23, 5 Avril 1931, p. 667.

ARON E. et R. BAUER : Anémie expérimentale chez le chien. Influence respective de la gastrectomie totale et des dérivations pancréatique, biliaire et duodénale. *Soc. de Biologie, Strasbourg,* 9 Juin 1933.

BABKIN : Handbuch d. norm. u. patholo. Physiologie de A. Bethe, Bergmann, Embden, Ellinger. Chez Julius Springer, Berlin, 1927.

BAUER R. et E. ARON : Rôle respectif de la suppression des sécrétions pancréatique et biliaire et de la résection duodénale dans la production des ulcères peptiques expérimentaux. *Soc. de Biologie, Strasbourg,* 9 Juin 1933.

BERG and JOBLING : *Arch. of Surgery.* Vol XX. Juin 1930, p.997-1015.

BERTHELOT et BERTRAND : Recherches sur la flore intestinale. Isolement d'un microbe capable de produire de la B-imidazoléthylamine aux dépens de l'histidine. *C. R. Ac. Sciences,* 1912, T. 154, p. 1643.

BEST C. H. and MC HENRY E.W : Histamine, *Physiol. Rev.* 1931,, 11 371-477.

BICKEL : Beobachtungen an Hunden mit extirpiertem Duodenum *Berl. Klin. Wochenschr.* 1909, T. 26, p. 1201.

BOLDYREFF : Der Uebertritt des natürlichen Gemisches aus Pankreassaft, Darmsaft u. Galle in den Magen. *Pflügers Archiv* 1907, T. 721, p. 13.

— The self régulation of the acidity of the gastric contence and the real acidity of the gastric juice. *Quaterly jounr. of experim. Physiol.* 1914, T. 8, p. 1.

BOLLMANN et MANN : Chronic duodénal ulcer in animals with Eck fistules on certain diets. *Arch. Path. Lab. Med.*, 1927, T. 4, p. 492.

BOLLMANN : *Staff Meetings of the Mayo Clinic.* N° 49, 10 déc. 1930.

BRENCKMANN E. : L'autoprotéinothérapie. *Strasbourg Médical,* 5 Juin 1933, N° 16.

BUCHNER Fr. : Magensaft, gastritis. und peptischer Geschwür. *Klin. Wochenschrift,* 4 Janv. 1930.

CARRISSON Mac : Etudes sur les maladies par carence. Belf. 1921.

CLEMENT R. : Vitamines B. et fonctions digestives. *Presse Médicale,* 17 Sept. 1932, p. 1420.

DRAGSTEDT et VAUGHN : Gastric ulcer studies. *Arch. of Surg.* 1924, T. 8, p. 791.

DUVAL : Note sur le rôle de l'infection dans l'évolution des ulcères gastro-duodénaux. *Bull. acad. Méd.* 1924, T. 92, cahier 39.

EDDY H. : Les besoins de l'adulte en vitamines. *Méd. J. and Record*, T. CXXXV, N° 16, 2 Mars 1932.

ELMANN *R.* et HARTMANN A. F. : Spontaneous peptic ulcers of the duodenum after continued loss of total pancreatic juice. *Arch. of surg.* T. XXIII, 1931, N° 6, p. 1030.

EXALTO : Ulcus jejuni nach gastro-entrerostomie. *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.* 1911, T. 23, p. 13.

FOGELSON : The treatment of peptic ulcer with gastric mucin. Preliminary report. *The Journal of the Am. Med. Assoc.* 1913, N° 9.

FONTAINE R. et J. KUNLIN : Ulcères peptiques expérimentaux obtenus par la dérivation des sucs intestinaux avec intégrité

du pylore. *C. R. de la Soc. de Biol. de Strasbourg,* séance du 13 Mai 1932.

FONTES G. et THIVOLLE L. : Recherches expérimentales sur les processus chimiques de l'hématopoïèse et sur la pathogénie des anémies. *Le Sang,* 1930, T. 4, p. 658-730.

— Le tryptophane et l'histidine sont des acides aminés hématogènes. *C. R. Ac. Sciences,* 1930, T. 191, p. 1088-1090.

— Influence exercée par la supplémentation en histidine sur le poids, la carbonurie et l'azoturie de l'animal adulte. *C. R. Soc. Biol.,* 1931, T. 106, p. 592-593.

— Le tryptophane et l'histidine sont des anabolites. *C. R. Ac. Sciences,* 1931, 192.

FRIEDMANN : The probable endocrine origin of peptic ulc. *Journ. of Am. Med. Assoc.* 1918, T. 21, p. 1543.

GOLLAGHER : Acute traumatic ulcers of the small intestin. *Arch. of Surg.,* 1927, T. 15, p. 689.

GURRIARAN : Estudios expérimentales sobre la obtencion de la ulcera cronica gastro-duodénal. *Tesis Doctoral. Madrid* 1930.

GUTMANN : Les critères de guérison des ulcères gastriques et duodénaux. *Presse Médicale,* 21 Oct. 1931.

JONA : An exper. study of duod. ulcer. *Med. Journ. Austr.* 1918, T. 1, p. 165.

— A further contrib. to the exper. Study of duod. ulcer. *Med. Journ. Austr.* 1919, T. 1, p. 316.

IVY : Studies on gastric and duod. ulcer. *Journ. Amer. Med. Assoc.* 1920, T. 75, p. 1540.

KAPSINOW : The expérimental production of duodenal ulcer by exclusion of bile from the intestine. *Ann. of Surg.* 1926, T. LXXXIII, p. 614.

KEPPICH : Ueber den Ulcus pept. jejuni nach Pylorusausschaltung. *Zentralbl. f. Chir.,* 1921, N° 4, p. 118.

KUNLIN J. : Contribution à l'étude de l'ulcère peptique expérimental. *Thèse Strasbourg,* 1932.

LENORMAND J. : A propos du traitement des ulcères gastriques et

duodénaux par les acides aminés. *Soc. Chirurgie,* 14 Juin 1933.

LERICHE R. : Pathogénie de l'ulcère peptique post-opératoire. 40e *Congrès Français de Chirurgie,* Oct. 1931.

— Nécessité d'une étude systématique de la fonction des glandes à mucus du point de vue de la physiologie, de la pathologie et de la thérapeutique. *La Presse Méd.,* N° 34. p. 650, 27 Avril 1932.

LERICHE R., FONTAINE et HERRMANN : La topographie de l'ulcère peptique expérimental. *C. R. Soc. de Biol. de Strasbourg,* 12 Juin 1931.

LITTHAUER : Expérimentelle Untersuchungen zur Pathologie des runden Magengeschwürs. *Virch. Arch.* 1909, T. 195, p. 317.

LOEWY : Expériences sur la production d'ulcères duodénaux par dérivation isolée de la bile. *Bull. et Mém. Soc. de Chir.,* 19 Février 1930, T. 56, p. 243; 1931, T. 57, p. 739; Rapport du Prof. GOSSET.

— Dérivation pancréatique et ulcères. *Bull. et Mém. Soc. Nat. de Chirurgie,* 1933, p. 591. Rapport de R. PROUST.

MAC CANN : Expérimental peptic. Ulcer. *Arch. of Surg.,* T. XIX, 1929.

MANN : A study of the gastric ulcers following removal of the adrenals. *Journ. of exper. Med.* 1916, T. XXIII, p. 203.

MANN et KAWAMURA : An experimental study of the effect of duodenectomy. *Journ. Am. Med. Ass.,* 1919 T. LXXIII, p. 638.

MANN et WILLIAMSON : The experimental production of Peptic Ulcer. *Ann .of Surg.,* 1923, T. LXXVII, p. 409.

MATTHEWS W. B. et L. R. DRAGSTEDT : Etiologie des ulcères gastrique et duodénal ; études expérimentales. *Surgery, Gynecology and Obstetrics.* Vol. LV, N° 3, Septembre 1932.

MEYER J. et Henry RUBIN : Effets des alcalins sur l'ulcère peptique expérimental. *Arch. of Surgery.* Avril 1933, Vol. 26, N° 4.

MICHON et MAGROU : Régénération spontanée de la muqueuse gastrique après résection partielle. *Presse Méd.* 1er Mars 1924.

MONCEAUX et R. FONTAINE : Le mucus gastrique et son rôle protecteur. Importance physiologique et thérapeutique des mucines. *Presse Médicale,* 10 Juin 1933.

MORTON : *Annals of Surg. Philadelphie,* février 1927, p. 207-238.

MOUTIER : Ulcère chronique spontané chez le chien à estomac isolé. *Arch. Mal. app. dig.,* 1910.

NEUMANN F., P. DEMOOR et L. DELOYERS : Contribution à l'étude de la pathogénie des ulcères gastro-duodénaux. *C. R. Soc. Biol. Section Belge,* 29 Nov. 1930, T. CV, p. 887.

NEUMANN F., P. DEMOOR et L. DELOYERS : Contribution à l'étude de la pathogénie des ulcères gastro-duodénaux. — Dérivation exclusive de la bile dans l'iléon terminal. *C. R. Soc. Biol. Section Belge,* T. CV, p. 890, 29 Nov. 1930.

OBERLING Ch. et A. KALLO : Ulcères aigus de l'estomac consécutifs à des lésions expérimentales des noyaux gris centraux. *C. R. Soc. Biol.,* 7 Déc. 1929, p. 832.

OSBORNE T. B. and MENDEL L. B. : Amino-acids in nutrition and growth. *J. of biol. Chem.,* 1914, 17, p. 325-349.

PAOLUCCI F. : Ulcères duodénaux et jéjunaux obtenus par les dérivations des sucs alcalins duodénaux. *La Clinica Chirurgica,* Juillet 1931, f. 7, p. 771-790.

PAWLOW : Le travail des glandes digestives. *Traduction de Pachon et Sabrazes. Masson, édit.* 1901, p. 275.

PECCO R. : Sur les ulcères gastro-duodénaux qui apparaîssent à la suite de la dérivation de la bile. Observations expérimentales. *Arch. it. di. Chir.,* Sept. 1931. *Réf. Journ. de Chir.* 1932.

RAVINA : Les rapports des ulcérations gastriques avec les altérations du système nerveux central. *Presse Médicale,* 18 Janvier 1933.

ROWLANDS G. et E. BROWNING : Rapports entre le déficit en vitamines B et l'atonie de l'estomac. *The Lancet,* 28 Janvier 1928, p. 180.

SHAY H., A. B. KATZ et E. M. SCHLOSS : Recherches expérimentales sur la physiologie de l'estomac. Evaluation du rôle de la régurgitation duodénale dans le contrôle de l'acidité gastrique *Archives of international Médecine*. T. L, N° 4, Octobre 1932.

TERROINE : Le métabolisme de l'azote. *Presse Universitaires de France*, 1933.

WEISS et GURRIARAN : Ulcères chroniques gastro-duodénaux expérimentaux créés par la dérivation des sucs alcalins duodénaux. Rapport du Prof DUVAL. *Soc. de Chir.*, 8 Janvier 1930.

WEISS, GRAVES et GURRIARAN : Nouvelles recherches sur la pathogénie des ulcères. *Bull. et Mém. de la Soc. Nat. de Chir.*, T. 57, p. 1533, 2 Décembre 1931, Rapport du Prof. DUVAL.

— La dérivation intra-gastrique des sucs alcalins duodénaux. *C. R. Soc. de Biol., Strasbourg*, 11 Mars 1932, T. CIX, N° 11.

WEISS et E. ARON : Orientation nouvelle du problème de l'ulcère expérimental. Le rôle de certains acides aminés sur la pathogénie de l'ulcère et dans sa thérapeutique. *Bull. et Mém. Soc. Chirurgie*, 10 Juin 1933, N° 20, T. LIX, p. 898.

WEISS, E. ARON et P. HOLTZMANN : Influence des injections d'acides aminés (tryptophane, histidine, lysine) sur la cicatrisation de plaies artificielles de la muqueuse gastrique. *Soc. de Biologie, Strasbourg*, 9 Juin 1933.

WINKELBAUER et STARLINGER : Exp. zur Pathogenie des Ulcus pept. postopér. *Arch. f. Klin. Chir.* 1926, T. 140, p. 460.

YANO : Expériment. Untersuch. über die Heiltendenz des Magengeschwürs. *Zieglers Beitrag z. pathol. Anat.* 1925, T. 73, p. 251.

TABLE DES MATIERES.

PREMIERE PARTIE.

Pages

INTRODUCTION 1

LES ULCERES EXPERIMENTAUX 3

Les ulcères trophiques expérimentaux 8
Les ulcères peptiques expérimentaux 13
Interprétation de la génèse des ulcères par les méthodes de dérivation des sucs digestifs 24

DEUXIEME PARTIE.

RECHERCHES PERSONNELLES 29

Chap. I. — L'ulcère par dérivation duodénale n'est pas dû à l'absence du reflux duodénal de Boldyreff 31

1°) La régurgitation duodénale ne semble pas être un phénomène physiologique constant 31

2°) Lésions pré-ulcéreuses et ulcéreuses sur le jéjunum après gastrectomie totale chez le chien 34

Chap. II. — Les troubles de la nutrition dans l'ulcère expérimental par dérivation duodénale . 41

Pages

A. Rôle respectif de la suppression des sécrétions pancréatique et biliaire et de la résection duodénale dans la production des ulcères peptiques expérimentaux 42

B. Les troubles des sécrétions hépatique et pancréatique après la dérivation duodénale 47

C. Les troubles de la digestion dans l'ulcère expérimental par dérivation duodénale 51

D. La dérivation duodénale entraîne une carence de l'organisme en les acides aminés dont il ne peut faire la synthèse 56

Chap. III. —

A. L'injection d'une solution de tryptophane et d'histidine empêche l'apparition de l'ulcère peptique expérimental par dérivation duodénale .. 59

B. L'injection d'une solution d'histidine semble susceptible d'enrayer l'évolution de l'ulcère expérimental par dérivation duodénale 68

C. Influence des injections de certains acides aminés sur la cicatrisation de plaies artificielles de la muqueuse gastrique 70

D. Influence de certains acides aminés non synthétisables sur la sécrétion gastrique 76

Chap. IV. — Traitement des ulcères gastro-duodénaux chez l'homme par les injections d'acides aminés (tryptophane, histidine) .. 81

A. Injection d'une solution de tryptophane et d'histidine 83

B. Injection d'une solution de tryptophane 90

C. Traitement des ulcères gastro-duodénaux par les injections d'histidine 91

TROISIEME PARTIE.

INTERPRETATION ET DISCUSSION DES DONNEES EXPERIMENTALES ET CLINIQUES 101

PLANCHES 108

CONCLUSIONS 109

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE 111

Imprimerie
des Editions Universitaires de Strasbourg
1a, Place de l'Université
Strasbourg